Faculté de Médecine de DIJON

Année 1974 - N° 38

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SEPTICEMIES A SALMONELLES : CONSIDERATIONS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES A PROPOS DE CENT VINGT CAS OBSERVES A L'HOPITAL DE LIBREVILLE (GABON).

THÈSE
présentée

A LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

ANNIE VERMEIL

Née ROUSSET

le 1ER FEVRIER 1948

à CHALON S/SAÔNE (SAÔNE ET LOIRE)

Faculté de Médecine de DIJON

Année 1974 - N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SEPTICEMIES A SALMONELLES : CONSIDERATIONS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES A PROPOS DE CENT VINGT CAS OBSERVES A L'HOPITAL DE LIBREVILLE (GABON).

THÈSE
présentée

A LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

ANNIE VERMEIL

Née ROUSSET

le 1ER FEVRIER 1948

à CHALON S/SAÔNE (SAÔNE ET LOIRE)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

M. J.B. BOUHEY : Doyen

M. A. MARIN : Assesseur

M. R. PUTELAT : Assesseur

M. J.P. DIDIER : Assesseur

M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire

M. F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs Titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Anatomie pathologique et carcinologie : F. CABANNE

Biochimie : P. PADIEU

Clinique chirurgicale : H. VIARD

Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale : J. JAHIER

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuro-psychiatrique : J. BALLIVET

Histologie, embryologie cytogénétique : G. RUCART

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Biophysique : P. GAILLIARD

Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans Chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Hépatologie, gastro-entérologie : Cl. KLEPPING

Médecine préventive et santé publique, hygiène : M. CARON

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Professeur chargé de cours à titre permanent

Bactériologie, virologie : P. PICHAT

Maîtres de conférences Agrégés

Anatomie et organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : P. AUPECLE
S. BRIET
N. ...

Gynécologie et obstétrique : J. SALASC
J.P. FELDMAN

Hématologie et maladies du sang : A. DUZER

Médecine et chirurgie expérimentale et comparées, immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS
G. RIFLE

Nephrologie : N. ...

Neuro-chirurgie : A. THIERRY

Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstruction : N. ...

Pédiatrie et génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie, radiodiagnostic : J.P. MABILLE
M. WEILLER

Radiologie, radiothérapie : J. Cl. HORIOT

Professeur associé

Biochimie : W. MOMMAERTZ

Agrégés libres

Dermatologie, vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur CORTET

Membres : Monsieur le Professeur Agrégé DESTAING

Monsieur le Professeur Agrégé AUPECLE

Monsieur le Professeur Agrégé GUERRIN

Monsieur le Professeur Agrégé RIFLE

A mon Père,

A ma Mère.

A Claude,

A Christian,

A ma Famille.

A Marie-Christine et Pavel

A Marie-Jo

A Jean

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur P. CORTET

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

L'extrême bienveillance de son accueil lors de notre tout premier stage hospitalier nous a profondément marqué.

Depuis, nous avons sans cesse admiré son immense savoir et la clarté de son esprit.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il nous a toujours porté et du temps précieux qu'il nous a consacré lors de la réalisation de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver dans cette thèse l'image de notre respectueux attachement

A Messieurs les Membres du Jury

Monsieur le Professeur Agrégé F. DESTAING

Monsieur le Professeur Agrégé P. AUPECLE

Monsieur le Professeur Agrégé J. GUERRIN

Monsieur le Professeur Agrégé G. RIFLE

Nous les remercions d'avoir accepté de nous juger.

A Monsieur le Professeur Agrégé F. DESTAING

La précision de son esprit et l'étendue de ses connaissances ont suscité notre profonde admiration au cours de nos années d'études.

Il nous a accueilli avec une extrême gentillesse nous apportant ses conseils bienveillants pour la rédaction d'une partie de cette thèse.

Nous le remercions des critiques qu'il voudra bien formuler au sujet de ce travail qui concerne un domaine particulier de la Pathologie Infectieuse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. AUPECLE

Il nous fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Le souvenir de son enseignement clair et vivant et de son sens des valeurs humaines reste toujours vif à notre esprit.

Il nous a réservé un accueil très amical et nous a permis de nous intégrer à notre nouvelle vie.

Nous sommes heureux de lui exprimer nos très sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. GUERRIN

Nous avons passé de longs mois à ses côtés.

Ses grandes connaissances et sa rigueure scientifique nous ont été extrêmement précieuses.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

Nous espérons l'intéresser par ce sujet.

Que cette thèse soit pour lui le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. RIFLE

Il nous a toujours réservé un accueil cordial et amical.

L'ouverture et la richesse de son esprit, sa disponibilité nous ont apporté un précieux soutien aux moments opportuns.

Qu'il veuille bien trouver dans ce travail l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur J. LABEGORRE

Pour nous avoir inspiré ce travail et nous avoir guidé amicalement dans son service durant notre stage internè au Gabon.

Nous le remercions.

A Messieurs les Docteurs CLUZET et THEVENEAU

Pour nous avoir accordé de longues heures de discussion lors de l'élaboration de cette thèse à l'hôpital de Libreville.

A Messieurs les Docteurs DAVID, DUQUESNE, DAMAS et SPALETTA

En souvenir d'une période heureuse passée auprès d'eux à Libreville.

A Tous nos Amis de Libreville.

I N T R O D U C T I O N

Traditionnellement, en Europe, on dégage dans l'étude des affections à salmonelles deux grands cadres cliniques :

- les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes,

- les salmonelloses proprement dites correspondant à des affections très variées qui peuvent être classées sous trois rubriques :

. les toxi-infections alimentaires se présentant comme des gastro-entérites,

. les septicémies à salmonelles,

. les formes viscérales dont le point de départ est souvent une septicémie passée inaperçue.

Les toxi-infections sont très fréquentes, par contre les deux autres groupes d'affections sont beaucoup plus rares, voire exceptionnels.

Cette distinction d'ordre clinique répond habituellement à une distinction d'ordre bactériologique, l'agent causal des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes étant respectivement le bacille d'Eberth (S. Typhi) et S. paratyphi A ou B, celui des salmonelloses proprement dites étant représenté par une multitude de germes s'individualisant par leurs caractères antigéniques.
A cette distinction ayant pour mérite de tourner la difficulté posée par l'extrême polymorphisme tant clinique que bactériologique de ces affections, il est habituel d'ajouter une distinction d'ordre épidémiologique qui affirme :

- le caractère essentiellement humain des affections dues au bacille d'Eberth, au para A et au para B,

- le caractère généralement animal et plus rarement humain du portage des germes et des maladies dans la deuxième catégorie (BERTOYE (16)).

En réalité, si ces notions sont largement admises, elles ne sont pas pour autant inébranlables.

Pendant notre séjour au Gabon, nous avons pu constater la très grande fréquence de ces affections à salmonelles. Nous avons eu la surprise d'observer à côté des très fréquentes et banales gastro-entérites de nombreux états septicémiques : 120 cas en 22 mois pour lesquels l'hémoculture a révélé 118 fois la responsabilité d'une salmonelle autre que le bacille d'Eberth ou une salmonelle paratyphique ; nous n'avons diagnostiqué que six cas de fièvres typhoïdes et un cas de fièvre paratyphoïde B.

Ces faits nous ont incité à étudier ces états septicémiques que nous avons eu la chance d'observer pendant notre stage interné.

MOYENS D'ETUDE

CONDITIONS DE TRAVAIL

Importance du matériel humain.

Les 120 cas de septicémie à salmonelles ont été diagnostiqués chez des malades hospitalisés pendant la période allant de décembre 1971 à octobre 1973.

Difficultés rencontrées lors de cette étude.

- Conditions d'hospitalisation souvent insuffisantes : faute de lits, de personnel infirmier qualifié, de possibilité d'isoler les malades ; du fait des habitudes tribales, plusieurs malades ont quitté l'hôpital par évasion pour retourner au village s'y faire soigner par le sorcier.

- Possibilités de diagnostic et de surveillance par le laboratoire inconstantes.

- Moyens thérapeutiques faisant parfois défaut : l'épuisement des stocks d'antibiotiques, de liquides de perfusion, de corticoïdes n'a pas été exceptionnel.

- Enfin, difficultés à suivre les malades après leur sortie de l'hôpital, la plupart ne se présentant pas aux convocations de la consultation externe.

MATERIEL ET METHODES

Les malades présentant un tableau évoquant une septicémie à salmonelle ont été hospitalisés dans deux services du centre hospitalier de Libreville : Médecine A (Dr. J. LABEGORRE) et Pédiatrie KONG (Dr. J.J. THEVENEAU).

Le laboratoire (Dr. C. CLUZET) a permis généralement le diagnostic et la surveillance des malades grâce à :

- l'hémoculture avec antibiogramme,
- la coproculture,
- le séro-diagnostic (rarement pratiqué),
- l'hémogramme - l'hématocrite,

- la vitesse de sédimentation,
- l'urée - la glycémie,
- le bilan hépatique : tests de floculation - sels et pigments biliaires - urinaires - transaminases - taux de prothrombine
- quelques examens explorant la coagulation dans certains cas (fibrinogène).

Les moyens thérapeutiques

Les malades ont pu bénéficier :

- d'un traitement médical constitué essentiellement par une antibiothérapie, une réanimation et une corticothérapie,
- d'un traitement chirurgical pour quelques uns d'entre eux.

CHAPITRE 1

LES DONNEES BACTERIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES

Notre étude a porté sur soixante observations nouvelles qui sont venues s'ajouter aux soixante autres ayant fait l'objet de la publication de LABEGORRE et Collaborateurs (73) soit au total cent vingt cas de septicémies à salmonelles rassemblés de décembre 1971 à octobre 1973.

Ces seuls chiffres montrent que cette pathologie est très importante au Gabon et nous aurons une meilleure idée de sa fréquence si nous la replaçons dans le contexte géographique et surtout démographique de ce pays : en effet sa superficie est de 267 667 km^2 et sa population ne dépasse pas 600 000 habitants avec près de 200 000 pour Libreville, sa capitale, d'où venaient la plupart de nos malades.

Par ailleurs, le nombre de ces observations aurait pu certainement être plus élevé si notre étude ne s'était pas limitée aux seuls cas rassemblés dans deux services du centre hospitalier de Libreville, "Médecine A" et "Pédiatrie Kong" dont nous avons consulté les dossiers.

o

o o

I - DONNEES BACTERIOLOGIQUES

A - LES DONNEES DE L'HEMOCULTURE : VARIETE DES GERMES ET REPARTITION.

L'hémoculture pratiquée chez les malades ayant présenté une symptomatologie qui évoquait une septicémie à gram négatif a été positive pour une salmonelle dans 120 cas.

La répartition des différentes souches a été la suivante :

- 102 cas de Salmonella Typhi murium,
- 5 cas de Salmonella Entéritidis,
- 6 cas de Salmonella Montevideo,
- 6 cas de Salmonella Typhi,
- 1 cas de Salmonella Para B.

Les résultats nous permettent déjà de souligner :

1 - La rareté des fièvres typhoparatyphiques,

2 - La fréquence exceptionnelle de Salmonelloses de type septicémique pour lesquelles l'hémoculture révèle la responsabilité de salmonelles qui ne sont ni Salmonella Typhi, ni Salmonella para A ou para B, avec une nette prédominance de Salmonella Typhi murium (85%).

Nous sommes loin des notions habituellement admises qui distinguent, du moins en Europe, d'une part les fièvres typho-paratyphiques, d'autre part les salmonelloses proprement dites dont l'aspect habituel est la gastro-entérite aiguë, et non pas les formes septicémiques : les auteurs s'accordent tout au plus pour affirmer l'existence de bactériémies qui seraient sans traduction clinique et donc échapperaient à l'hémoculture, mais qui seraient cependant reconnues d'après le pourcentage de positivité de la sérologie.

Mais cette division classique, commode, n'a cependant rien d'absolu : ainsi une publication de BERTRAND et Collaborateurs (17) rapporte la survenue de plusieurs cas de Salmonelloses ayant eu des manifestations extra-digestives. Ces auteurs rapportent d'autre part des cas semblables communiqués par le Professeur BRUME de Montpellier.

Nous avons été néanmoins frappés par la grande fréquence de Salmonella Typhi murium au Gabon et il nous apparaît intéressant de préciser quelques points concernant cette répartition bactériologique.

1 - *La rareté des fièvres typhoparatyphiques* dépistées durant notre étude ne peut s'expliquer -- comme nous aurions pu le faire en France par exemple -- par une prophylaxie ; en effet, celle-ci est à peu près inexistante : absence de vaccination, de dépistage des porteurs, d'isolement des malades...

2 - *La prépondérance de Salmonella Typhi murium* par rapport aux autres salmonelles (nous excluons ici Salmonella Typhi et Salmonella para A et para B) semble être en accord avec la fréquence globale, habituellement affirmée : ainsi SAPHRA (109) étudiant en 1957 au New York Salmonella Center, 7390 souches de salmonelles venant d'Amérique du Nord, de l'Est des USA, du Mexique, de Cuba, d'Europe et d'Israel, dénombre 2385 souches de Salmonella Typhi murium pour :

- 701 souches de Salmonella Newport,
- 641 souches de Salmonella Oranienbourg,
- 359 souches de Salmonella Cholerae Suis,
- 659 souches de Salmonella Montevideo.

Cependant les faits que nous avons observé au Gabon ne sont pas strictement superposables aux notions classiques si l'on s'en tient aux données de SAPHRA (109) ou de SICKENGA (113) : à propos de quelques rares cas de Salmonelloses n'ayant pas présenté les caractères d'une gastro-entérite aiguë habituelle mais ceux d'une septicémie, ces auteurs affirment la responsabilité fréquente de Salmonella Cholerae Suis et considèrent celles de Salmonella Typhi murium et Salmonella Enteritidis comme exceptionnelles.

B - ASPECTS PARTICULIERS DU SERO-DIAGNOSTIC ET DE LA COPROCULTURE.

Rarement, nous avons pu disposer simultanément des deux arguments bactériologiques constitués par l'hémoculture et le séro-diagnostic pour les raisons que nous avons exposées au début de notre étude.

Néanmoins, nous avons pu dans quelques cas constater une réponse sérologique positive pour plusieurs types de Salmonelles différents de celui isolé à l'hémoculture.

De même, il est arrivé que le germe isolé à la coproculture soit différent de celui isolé à l'hémoculture ; ceci cependant a été l'exception, la coproculture ayant fourni le plus souvent des résultats semblables à ceux de l'hémoculture.

A propos de ces données nous devons retenir que SAPHRA (109), BLACK (19), mentionnent eux aussi, l'identification de deux ou plusieurs souches de Salmonelles chez un même malade, CHERUBIN et WINTER (32) rapportent les cas d'infections à Salmonelles à sérotypes multiples, de même HORMAECHE (64) signale plus d'un sérotype de salmonelles chez près de 10 % de ses malades.

Mais l'interprétation du séro-diagnostic est très délicate et nécessite des conditions techniques parfaites (LE MINOR (80)) de même que la répétition de l'examen afin d'évaluer la variation des différents taux, conditions qui n'étaient pas remplies lors de notre étude.
C'est pourquoi nous n'interpréterons pas les données du séro-diagnostic, tout au plus ajouterons nous que, s'il existe 1 200 sérotypes de salmonelles, certaines sont déterminées par des antigènes communs à plusieurs sérotypes ; d'autre part, certains auteurs admettent la possibilité de "réactivation" au cours d'une infection à salmonelles chez un même malade : on peut imaginer que chez les adultes ayant été soumis à de multiples contacts avec les salmonelles (ce qui est incontestablement le cas au Gabon) se constituent des réactions anamnésiques.

On sait enfin que l'infection à Candida, le paludisme, le typhus exanthèmatique peuvent donner des séro-diagnostic T, A, B, C, positifs (FROTTIER (53)) ; or ces affections, du moins les candidoses et l'infection palustre sont une pathologie de routine au Gabon. Nous voyons donc que l'interprétation du séro-diagnostic serait trop délicate et certainement très imparfaite. Nous nous contenterons d'ailleurs de donner un bref aperçu de la complexité des déterminants antigéniques des salmonelles par le tableau ci-dessous tentant une classification des divers sérotypes en fonction de l'AG "O" et de l'AG "H".

GROUPE A	Salmonella para Typhi (bacille paratyphique A)
GROUPE B	Salmonella Scholt Mueller (bacille paratyphique B) Salmonella Typhi murium (bacterium Aertricke)
GROUPE C_1	Salmonella Hirsfeldii (S. paratyphique C) Salmonella Oranienbourg Salmonella Montevideo
GROUPE C_2	Salmonella Newport
GROUPE D	Salmonella Typhosa (bacille typhique) Salmonella Enteritidis (bacterium enteritidis) Salmonella Gallinarum Salmonella Panama

1 : Classification des principales Salmonelles par groupe suivant le caractère de l'AG "O" et par sous groupe suivant le caractère de l'AG "H".

2 : Taux significatif pour l'agglutination de l'AG "O" = 1/100
Taux significatif pour l'agglutination de l'AG "H" = 1/200 à 1/400

C - VIRULENCE DES GERMES

Nous avons pu, au terme de notre étude, considérer cet aspect un peu particulier des germes en cause.

En effet, nous avons eu parmi nos malades plusieurs cas de décès ; ces décès sont survenus exclusivement chez des porteurs de Salmonella Typhi murium. Or SAPHRA (109) souligne la grande fréquence de Salmonella Cholerae Suis dans la responsabilité des septicémies d'extrême gravité alors que l'allure évolutive des affections du type septicémique dues à Salmonella Typhi murium serait pour cet auteur beaucoup plus bénigne, ceci n'a donc pas été vérifié au Gabon.

Nous devons par ailleurs préciser que la virulence des germes nous a semblé présenter des degrés variables au cours de notre étude : les périodes où sont survenus les décès ont correspondu à des mois très humides.

II - DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

A - INFLUENCES CLIMATIQUES, SAISONNIERES

Nous avons pu constater qu'il existe un fond d'endémie avec une recrudescence épidémique rythmée par la saison des pluies.

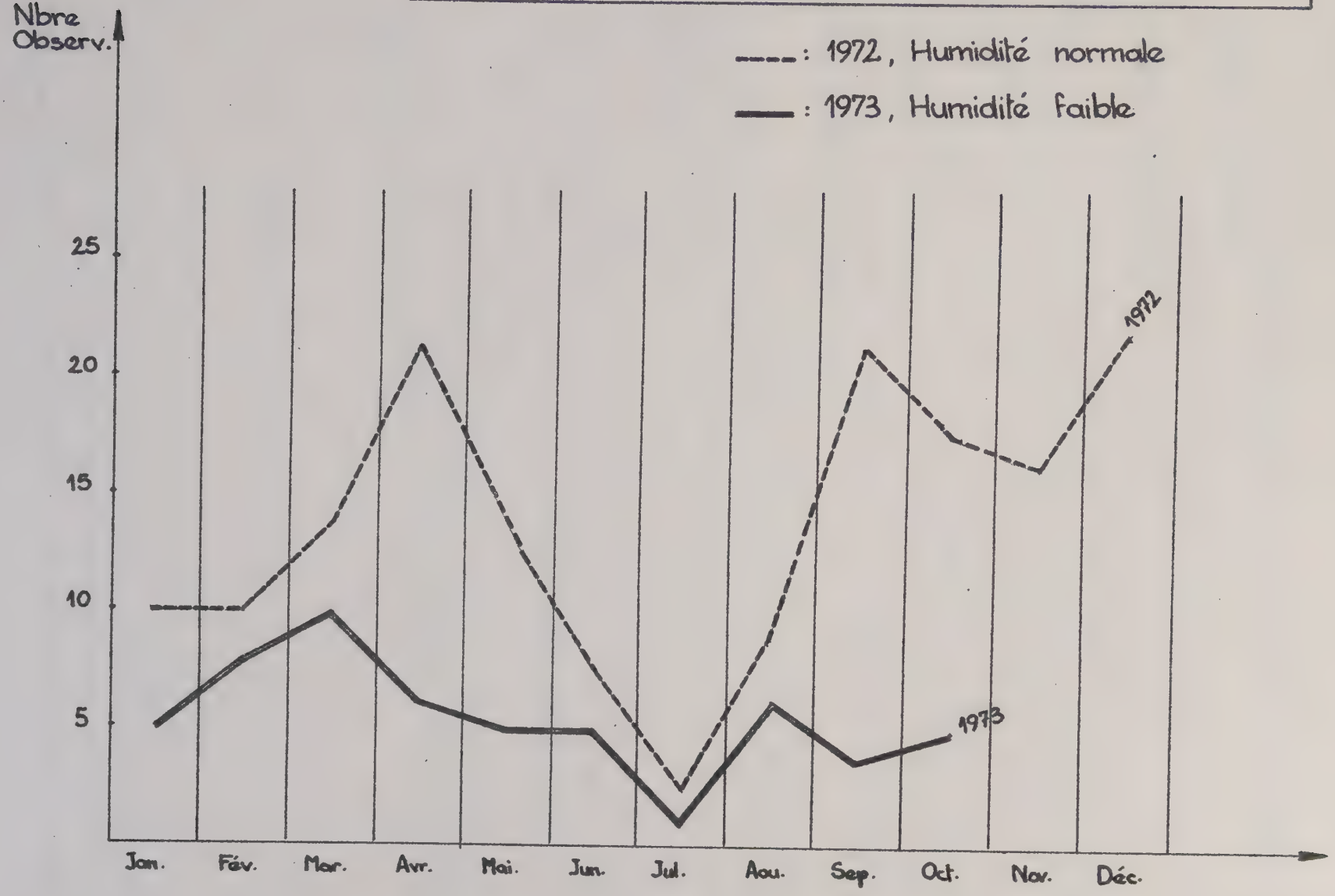
Cette influence climatique est d'ailleurs bien montrée par la courbe de répartition des cas de septicémies survenues en 1972. Cette année a été particulièrement pluvieuse et le maximum des cas de salmonelloses a été relevé durant les mois de janvier, février, mars et avril (mois qui correspondent à la pleine saison humide). Ce même shéma établi pour l'année 1973 est moins probant : le fond d'endémie est moins marqué, la recrudescence épidémique inégale ; or cette dernière période a été remarquable par l'exceptionnelle sécheresse qui a sévi sur toute l'Afrique, elle s'est traduite au Gabon par un climat uniforme, et inhabituel où les pluies torrentielles de la saison humide, habituellement quotidiennes, ne sont survenues que de façon très irrégulières.

Cette influence saisonnière n'est pas retrouvée à Abidjan PAILLERETS et Collaborateurs (99), LE NOC (81). L'influence saisonnière joue-t-elle par l'intermédiaire du milieu ?

B - INFLUENCE DU MILIEU

La classique distinction fait la part d'une transmission humaine par voie indirecte surtout -- transmission hydrique -- pour les fièvres typhoparatyphiques et celle d'une transmission essentiellement animale pour les autres salmonelloses.
Cette distinction n'est pas évidente au Gabon, tout au plus avons nous pu constater que la transmission hydrique y est essentielle : nos malades venaient tous de quartiers humides et insalubres ; en outre de très nombreux autres facteurs sont imbriqués dans la survenue de ces affections :

COURBES COMPARATIVES des HEMOCULTURES POSITIVES à SALMONELLES (Années 72 et 73)



- Le degré d'hygrométrie ne descend pas au-dessous de 80 % au Gabon.

- Les fleuves et les lacs, les rivières et les marigots y sont innombrables.

- Enfin, il existe une forêt luxuriante dans laquelle vit une faune extraordinaire, riche de toute sorte d'animaux et, en particulier, de rongeurs et de lézards dont le rôle est bien connu dans la transmission des affections à salmonelles. Le caractère endémique et les poussées épidémiques de cette "anthropozoonose" s'expliquent d'autant mieux que dans ce pays, envahi par la forêt et les eaux stagnantes, il n'existe aucune hygiène tant collective qu'individuelle :

- l'eau du marigot est utilisée sans être filtrée préalablement par les indigènes pour la toilette, la lessive, le lavage des légumes, des ustensiles de cuisine, de même que cette eau constitue l'eau de boisson.

- les villageois vivent entassés dans des cases insalubres et les enfants laissés en liberté au village se baignent dans le moindre trou d'eau et sont en contact permanent avec toutes sortes d'animaux.

Enfin rappelons qu'aucune prophylaxie n'est assurée (vaccination, dépistage des porteurs chroniques de salmonelles, isolement des malades...).

C - INFLUENCE DU TERRAIN

Nous entendons par ce terme de "terrain"

- d'une part l'âge des sujets atteints,

- d'autre part et par suite logique, la pathologie qui est retrouvée avec une fréquence non négligeable dans les différentes tranches d'âge auxquelles appartiennent nos malades.

Il s'agit là d'une notion bien connue : en effet, si les influences climatiques, saisonnières et géographiques ne font aucun doute dans la survenue de ces septicémies à salmonelles, nous avons pu constater par ailleurs que ces affections se déclarent bien souvent sur un terrain plus ou moins débilité.
SICKENGA (113) rapporte un tableau provenant d'une statistique hollandaise portant sur l'année 1958 à propos d'une population de 10 000 habitants :

- parmi eux 8,5 sujets de 0 à 4 ans sont porteurs de salmonelles,

- ce taux va en diminuant jusqu'à 1 pour la tranche d'âge de 25 à 29 ans,

- pour remonter progressivement jusqu'à 3,5 chez les sujets de plus de 80 ans.

Il semblerait donc s'agir d'après ces données d'une affection du nourrisson et du vieillard.

BLACK (19) montre que les salomnelloses de l'adulte surviennent dans 74 % des cas sur un "terrain particulier" ,

- soit parce qu'il existe déjà une affection en évolution tels un cancer, un diabète, une artériosclérose, une malnutrition, une hémopathie,

- soit parce que le sujet a des antécédents de chirurgie gastro-intestinale,

- soit parce qu'il est sous antibiothérapie ou corticothérapie.

WOLFE et ses collaborateurs (127) rapportent cent cas de salmonelloses chez des malades présentant une affection maligne.

et KOGA et ses collaborateurs (69), un cas de septicémie à Salmonella Typhi murium chez un malade porteur d'un thymome.

A propos des affections hématologiques, les données classiques affirment que, à côté des hémopathies malignes qui peuvent constituer, chez l'adulte surtout, un terrain propice à la survenue d'une salmonellose, les hémoglobinopathies occupent ici une place de choix avec, en premier lieu, la drépanocytose comme facteur favorisant une telle affection ; dans ce cas, la salmonellose présente alors deux caractères particuliers :

- elle survient chez l'enfant,
- et elle prend très souvent l'allure d'une ostéomyélite à Salmonelles (NOSNY et collaborateurs (95)).

De nombreuses observations ont été décrites au sujet de cette curieuse association ; c'est ainsi que VAN OYE (120), étudiant 98 cas d'ostéomyélites à salmonelles entre 1947 et 1962, en Afrique Centrale, signale 96 fois chez l'enfant, l'association Ostéomyélite à salmonelles/Hémoglobinopathie, celle-ci étant le plus souvent une drépanocytose.

BOURREL et collaborateurs (23) rapportent neuf observations où existe cette association.

Qu'avons-nous donc pu constater nous-mêmes à ce propos chez nos malades ?

En ce qui concerne leur âge, nous avons pu déterminer parmi nos cent vingt cas de septicémies à salmonelles, la répartition suivante :

- enfants de 0 à 2 ans : 1 cas
- enfants de 2 à 14 ans : 101 cas
- adultes : 18 cas

Nous voyons d'emblée que ces faits ne correspondent pas exactement aux données classiques précédentes.

En effet, si cette pathologie survient avec une fréquence maximale chez l'enfant, il ne s'agit pratiquement jamais de nourrissons, mais presque toujours d'enfants de plus de deux ans.

Nous nous sommes demandés s'il ne fallait pas envisager un retard dans l'acquisition des défenses immunitaires, hypothèse difficile à contrôler au Gabon. Cependant, l'allaitement des petits Gabonais est prolongé généralement jusqu'à ce qu'ils aient atteint l'âge de deux ans ; au moment du sevrage, les enfants deviennent autonomes, sont laissés en liberté au village où, dès lors, ils ont des contacts répétés et massifs dont nous avons déjà parlé avec l'agent causal.

Peut-être aussi, les défenses immunitaires de ces jeunes enfants deviennent-elles insuffisantes compte-tenu de la fréquence de l'agression bactérienne alors que pendant la période d'allaitement, les anticorps d'origine maternelle assurent une protection suffisante aux nourrissons contre des agressions moins répétées.

Les tests explorant l'immunité n'ont certes pu être obtenus, cependant nous avons pu vérifier que les sujets présentant une septicémie à salmonelles ne sont pas plus sensibles aux affections mettant en jeu l'immunité cellulaire que le reste de la population : ainsi, l'atteinte tuberculeuse, fréquente au Gabon, n'a jamais été retrouvée parmi les cent vingt malades porteurs de salmonelles.

Quant à nos cas concernant des adultes, nous pouvons faire deux remarques :

- ces malades appartiennent tous à une tranche d'âge moyen, or la longétivité du Gabonais est faible (environ 50 ans).

- quant à la pathologie associée présentée par ces malades, elle est tout aussi bien retrouvée chez les enfants que chez les adultes.

La drépanocytose est une hémoglobinopathie si fréquente au Gabon qu'elle a été systématiquement recherchée chez nos malades tant dans sa forme homozygote ("sicklanémie") que dans sa forme hétérozygote ("sicklémie" ou "trait drépanocytaire"). Nous l'avons mise en évidence par le test d'Emel (test de falciformation) chez 16 de nos malades (13,5 %), ce qui correspond sensiblement à la fréquence absolue de cette hémoglobinopathie dans la population gabonaise (statistiques du service sanitaire). Il ne semble donc pas que cette affection ait eu une incidence particulière dans la survenue d'une salmonellose, l'ostéomyélite, classique localisation osseuse dont le point d'appel est constitué par les infarctus osseux, stigmates inévitables de l'hémoglobinopathie, n'a jamais été observée chez nos malades.

Par mesure de prudence, nous avons traité d'emblée ces malades par la méthode expérimentée par ROUSSILHON et collaborateurs (107) et LABEGORRE et collaborateurs (70, 71, 72), afin de prévenir la constitution de micro-thrombus. Nous développerons ces modalités thérapeutiques dans le dernier chapitre de notre étude.

Quant à l'aspect clinique de la maladie bactérienne chez les malades, nous n'avons rien observé de très particulier si ce n'est qu'à l'entrée, les sujets témoignaient d'une importante anémie témoignant sans doute d'une crise de déglobulisation. Cette anémie intense nous a généralement conduit à transfuser les malades.

Nos drépanocytaires n'ont certes pas été les seuls malades à présenter cette déplétion sanguine au cours de l'évolution de ces septicémies à salmonelles, mais cette tare hémoglobinique a pu contribuer surtout dans sa forme homozygote à la gravité de l'évolution ; en effet, l'hémolyse bloque en partie le système réticulo-hystiocytaire et cette hémolyse survient dans certaines circonstances pathologiques, telle une hyperthermie, une acidose, une anoxie tissulaire, facteurs pratiquement constants au cours de ces septicémies à salmonelles.

Les parasitoses ont suscité notre intérêt, en particulier, la Bilharziose et le Paludisme.

LEHMAN et collaborateurs (79) parlent de salmonelloses à évolution chronique chez des sujets présentant un schistosomiase urinaire, cas survenus dans des régions d'endémie bilharzienne. Les travaux de ROCHA (105 et 106) rapportent des cas de bactériémie prolongée à salmonelles chez des porteurs de bilharzies intestinales. Enfin, NEVES et collaborateurs (94) rapportent des cas de septicémies à salmonelles prolongées, associées à diverses affections nutritionnelles et parasitaires (cysticercose, ankylostomiose, taeniasis, shigellose, ascaridose, etc.) en insistant sur l'association salmonelle/schistosoma mansoni.

LABEGORRE et ses collaborateurs (73) ont soulevé le problème en 1971, lors de leur publication suscitée par l'observation de plusieurs cas d'association Bilharziose/Salmonellose au cours de leur étude. Pour eux, les faits pouvaient être interprétés en faisant appel à la notion d'un blocage du système réticulo-histiocytaire par la parasitose empêchant ainsi la lutte contre les germes.

Ainsi, pour BASTIN et DUPONT (11) des salmonelles végétant dans les cellules réticulo-endothéliales seraient déversées périodiquement dans le sang ; cette hypothèse pourrait alors expliquer que, chez douze malades de WATSON (124) hospitalisés pour des affections très diverses, les hémocultures et les caillot-cultures, faites à titre systématique, permirent d'isoler des salmonelles. Cependant, une autre explication peut être envisagée si l'on se rapporte aux travaux de OTTENS et collaborateurs (98) ; en effet, ces auteurs ont pu observer que des germes variés gram négatif, injectés à des animaux parasités par des schistosomes, pouvaient pénétrer dans le coecum des bilharzies, s'y multiplier et tuer ainsi leur hôte, à la suite de quoi, ces germes seraient relargués dans l'organisme.

Dans notre étude, nous avons fait une recherche systématique d'une infestation bilharzienne (intestinale et urinaire), d'une part chez 880 malades non porteurs de salmonelles sur une période de vingt deux mois, d'autre part chez nos cent vingt malades dénombrés en vingt deux mois. La fréquence des Bilharzies est d'environ 3,8 % dans le premier groupe alors que nous avons retrouvé une fréquence de 31 % parmi nos cent vingt malades (intercalatum ou Mansoni). Les chiffres ne nous permettent certes pas de tirer des conclusions formelles quant à l'incidence de la bilharziose dans la survenue ou l'entretien de l'infection bactérienne. Néanmoins, devant de telles proportions, nous avons été amenés à soulever le problème des relations pouvant exister entre les deux affections pour des raisons tant d'ordre épidémiologique et diagnostique que d'ordre thérapeutique, point que nous reverrons lors de la troisième partie de notre exposé à propos de l'observation d'un petit malade qui a posé le problème de l'association Salmonellose/ Bilharziose avec une acuité toute particulière.

L'infestation par le plasmodium falciparum est très répandue dans la population générale du Gabon du fait des mauvaises conditions climatiques, géographiques et économiques: aucune prophylaxie n'existe de façon suivie et donc efficace dans cette zone de grande endémie.

Chez nos malades, la goutte épaisse est venue nous confirmer l'infestation palustre dans 10 % des cas. Sans doute sommes-nous encore loin des chiffres réels si l'on considère que la goutte épaisse n'a pas été faite chaque fois que les malades ont présenté un pic thermique au décours de l'évolution et si l'on considère que, pour un bon nombre de Gabonais, il s'agit d'un paludisme chronique avec accès fébrile pour lequel, bien souvent, la goutte épaisse reste négative. Les sujets porteurs de salmonelles en état de déficience physique ont semblé pouvoir contracter avec plus de facilité un accès palustre que des sujets en possession de tous leurs moyens de défense immunitaire.

L'association Drépanocytose/Paludisme : nos observations ne correspondent pas aux notions habituellement admises ; nous avons pu en effet constater la survenue d'un accès palustre chez nos sujets drépanocytaires homozygotes alors que cette hémoglobinopathie est réputée protéger les sujets qui sont porteurs de la tare contre l'infestation par plasmodium falciparum. Ce trait particulier n'a d'ailleurs pas été l'apanage de nos drépanocytaires porteurs de salmonelles : nous avons pu également diagnostiquer des infestations palustres chez des drépanocytaires non porteurs de salmonelles.

CHAPITRE 2

TABLEAUX CLINIQUES

Les septicémies à Salmonelles ont révélé initialement une symptomatologie assez stéréotypée.

Mais, au cours de l'évolution, quelques sujets ont présenté un tableau tout-à-fait inattendu :

- soit que l'état s'est aggravé brutalement par la survenu d'un syndrome hémorragique généralisé,
- soit que la scène clinique a revêtu une allure plus chronique, mais non moins grave par le développement d'un hypersplénisme où la splénomégalie a pris des proportions considérables et a semblé alors évoluer pour son propre compte.

Ainsi, nous sommes amenés :

- à décrire un tableau initial que nous avons pu observer du moins retrouver par l'interrogatoire chez tous nos malades,
- à distinguer trois formes cliniques bien individualisées,

. la première correspondant à la forme habituelle des septicémies à Salmonelles décrites dans nos régions. Nous en verrons les caractères un peu particuliers au Gabon et les complications qui ont pu survenir lors de leur évolution.

. la deuxième revêtant l'aspect d'un syndrome hémorragique généralisé.

. la troisième se manifestant comme un hypersplénisme avec splénomégalie dominante.

I - TABLEAU INITIAL

La plupart des malades sont arrivés à la consultation externe après avoir été soignés durant quelques jours soit "à l'indigène", soit par un infirmier de dispensaire de village pour une hyperthermie avec mauvais état général associé à des troubles digestifs.

Nous avons pu observer ce tableau initial de façon précise pour trois malades qui ont déclaré leur septicémie à salmonelles alors qu'ils étaient déjà hospitalisés, l'un pour une crise drépanocytaire, les deux autres pour une rougeole.

- Au début, l'hyperthermie domine ; l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement sont rapportés de façon pratiquement constante, de même qu'une pâleur intense,
- Les céphalées font souvent partie du tableau,
- Des douleurs abdominales sont signalées dans plus de la moitié des cas,
- Les vomissements sont beaucoup plus inconstants.
- La diarrhée est retrouvée beaucoup plus souvent que la constipation.

L'examen clinique montre :

- un abdomen tendu, sensible, météorisé,
- une hépatomégalie et une splénomégalie modérées, souvent sensibles à la palpation,
- un subictère, voire un ictère conjonctival marqué.

Le diagnostic :

Devant ce tableau très évocateur d'une salmonellose de type septicémique, les malades sont hospitalisés et le bilan biologique entrepris.

L'hémoculture :

Le germe en cause le plus souvent retrouvé est Salmonella Typhi murium. Nous avons d'ailleurs obtenu des hémocultures positives dans plus de 80 % des cas lors du premier prélèvement. Dans les autres cas, elle l'a été lors du deuxième prélèvement, un trosième n'ayant été nécessaire pour affirmer le diagnostic que dans deux ou trois cas.

Ceci parait assez surprenant si l'on considère que presque tous nos malades avaient reçu avant leur hospitalisation et en dehors des médications indigènes une antibiothérapie des plus fantaisistes administrées au village par l'infirmier ou le sorcier.

La coproculture, très souvent, a permis d'isoler la salmonelle en cause, dans les selles.

Le séro-diagnostic n'a été que rarement pratiqué et nous avons déjà parlé des difficultés de son interprétation.

II - PREMIERE FORME CLINIQUE : SEPTICEMIE A SALMONELLES CLASSIQUE

Elle a concerné 112 malades sur 120.

Nous retrouvons la plupart des signes de la période de début.

Le mauvais état général persiste :

L'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement restent d'ailleurs longtemps inchangés après l'arrêt des troubles digestifs.

Alors qu'habituellement, le tuphos est très accentué dans les fièvres typhoparatyphoïdes, témoin du neurotropisme de l'endotoxine bactérienne, l'état de conscience de nos malades n'a pu nous faire parler du tuphos vrai que dans quelques cas ; tout au plus, existe-t-il de légers troubles du comportement à type d'agitation le plus souvent, d'abattement dans d'autres cas.

Les troubles du transit :

Contrairement à ce qui est observé traditionnellement dans nos régions, il s'agit, le plus souvent, d'une diarrhée que d'une constipation. Cette diarrhée par ailleurs volontiers sanglante, répond en général rapidement au traitement symptomatique. Les douleurs abdominales disparaissent en même temps que les troubles du transit s'amendent.

A l'examen, nous retrouvons :

Hyperthermie :

La température, d'emblée élevée, se maintient à 39°/40° C pendant un temps variable, puis redescend à 38°/38,5° C et se normalise ensuite plus ou moins rapidement ; la fièvre n'a jamais

pris un caractère "oscillant en profil gothique" ou en plateau franc.

Le pouls accéléré parallèlement à la température ; nous n'avons jamais observé de bradycardie : est-ce la conséquence de l'association fréquente avec l'anémie.

La splénomégalie est retrouvée dans plus de 80 % des cas à un moment de l'évolution alors qu'elle est considérée comme exceptionnelle du moins au cours des septicémies à salmonelles du nourrisson (GUIHARD (61)).

De plus, cette splénomégalie, si elle est variable d'un malade à l'autre et chez le même malade à différents moments de l'évolution, peut être importante : nous avons pu palper des rates rates descendant jusque dans la fosse illiaque gauche !

Nous devons cependant signaler deux ponts :

- d'une part, la splénomégalie n'entraine pas de modifications évidentes dans l'allure évolutive de cette forme clinique ; tout au plus, avons-nous pu noter une splénomégalie persistante mais modérée lors de la sortie du malade.

- d'autre part, dans les cas où la rate reste plus importante à la sortie du malade, il est difficile d'affirmer la seule responsabilité de l'affection bactérienne du fait de la grande fréquence des autres affections (parasitoses notamment) pouvant entrainer une hypertrophie splénique, l'endémie palustre, amibienne et bilharzienne étant permanentes au Gabon.

Quant à l'hépatomégalie, elle aussi, fait très souvent partie de la symptomatologie et de façon assez marquée ; sa fréquence et son importance vont d'ailleurs fréquemment de pair avec celles de la splénomégalie : il n'a jamais été exceptionnel de l'évaluer à quatre travers de doigts en dessous du rebord costal chez nos malades ; mais cette hépatimégalie est toujours régressive et n'évolue pas pour son propre compte.

Enfin, nous n'avons jamais observé :

- ni d'angine dite de "Duguet" (classique ulcération du voile du palais décrite dans les fièvres typhoparatyphoïdes) ;

- ni de taches rosées lenticulaires sur l'abdomen, en fait difficiles à détecter chez des sujets de race noire.

LE BILAN BIOLOGIQUE :

Le diagnostic étant rapidement confirmé par l'hémoculture, la coproculture et éventuellement le séro-diagnostic, nous nous sommes attachés à suivre essentiellement nos malades sur le plan hématologique et hépatique en raison de l'allure générale que prend l'affection.

Les hémogrammes ont été répétés dans la mesure où le laboratoire a pu répondre à la demande.

- *l'anémie* est très souvent intense, le chiffre des globules rouges avoisinant très souvent 1,5 000 000/mm3 avec un hématocrite toujours très abaissé.

- *la leucocytose* n'a été retrouvée que dans un tiers des cas alors qu'elle est habituellement signalée dans les salmonelloses de type septicémique (contrairement aux fièvres typhoparatyphoïdes où existent une leucopénie) ; dans les autres cas, le chiffre des blancs a objectivé soit une leucopénie, soit une formule leucocytaire normale.

- *les plaquettes*, dans cette forme clinique, sont toujours normales (chez l'un de nos malades cependant, une thrombopénie a été constatée).

Nous avons pu disposer, pour certaines observations, des paramètres suivants :

. le taux de prothrombine dans quelques cas s'est révélé perturbé,

. la bilirubinémie s'est souvent montré augmentée dans ses deux fractions,

. l'augmentation des transaminases,

. la recherche positive de sels et pigments biliaires dans les urines,

. enfin, la perturbation des tests de floculation nous ont permis d'affirmer dans un certain nombre de cas l'existence d'une atteinte hépatique,

. mais, le test de Coombs, la recherche d'une réticulose et l'étude de la moelle, en particulier, nous ont fait défaut ; nous n'avons pu qu'envisager des hypothèses concernant la nature de l'ictère, le (ou les) mécanisme (s) de l'anémie :

- hémolyse (habituelle dans les septicémies) ?
- atteinte hépatique ?
- hémolyse et atteinte hépatique associées ?

Nous pouvons déjà souligner que ce tableau est très voisin de celui des septicémies à salmonelles autres que Salmonella Typhi para A et para B qui sont observées dans nos régions et qui ne se distinguent des fièvres typhoparatyphoïdes que par quelques détails sans grande importance.

Retenons cependant l'importance hépatosplénomégalie, l'ictère et l'anémie volontiers très marqués.

EVOLUTION DE CETTE PREMIERE FORME CLINIQUE

Elle est toujours sévère. En effet, nous avons eu plusieurs cas de décès, de nombreux malades ont présenté des formes très bruyantes ou des complications ou une évolution torpide à rechutes.

Les formes mortelles :

Nous déplorons :

- deux décès pendant la période 1972/1973 parmi nos malades ayant présenté ce tableau ;
- sept autres décès sont rapportés parmi les 56 malades porteurs d'une septicémie à salmonelles ayant revêtu cette forme clinique durant l'année 1971/1972.

Donc, au total, 9 décès sur 112 cas, c'est-à-dire 7 %.

Le décès de ces malades est survenu :

- dans quatre cas, au cours d'un syndrome encéphalitique. Chez un de ces malades, la ponction lombaire a ramené un liquide trouble dans lequel Salmonella Typhi murium a pu être cultivé et identifié.
- les cinq autres cas de décès ont été secondaires à un véritable épuisement de l'organisme ou des hémorragies digestives distillantes entre autres ont sans doute contribué à l'évolution défavorable.

Les formes bruyantes :

La symptomatologie a été particulièrement marquée dès l'entrée du malade et durant une grande partie de l'évolution dans une vingtaine de cas.

Importantes, ont été les manifestations digestives :

L'abondance de la diarrhée, de même que son caractère volontiers sanglant, trouvent sans doute leur explication dans le fait que le germe en cause était Salmonella Typhi murium, habituellement connu pour donner une telle symptomatologie.

La diarrhée a été dans certains cas à l'origine d'une déshydratation avec ou sans oedèmes, chez des enfants en mauvais état général et dont les pertes liquidiennes et électrolytiques n'ont pas été compensées au début de l'affection.

Dans un nombre de cas non négligeables, ces malades se sont plaints de douleurs hépatovésiculaires avec défense pariétale de l'hypochondre droit, signes qui pourraient déjà témoigner d'une complication : une telle symptomatologie est en effet traditionnellement attribuée à une cholécystite catarrhale (FROTTIER (53)).

C'est au cours de ces formes bruyantes que nous avons pu constater une splénomégalie ou une hépatomégalie importante, de même que parfois un ictère marqué. En fait, malgré leur aspect parfois alarmant, ces signes n'ont pas prolongé l'évolution de l'affection.

Dans ces cas, enfin, une anémie en général très intense a contribué aussi à la gravité du tableau.

Les complications :

Nous avons pu observer les complications les plus diverses, la plupart classiques ; nous les citerons en précisant au passage quelques points particuliers :

- Les complications digestives :

Nous avons eu quelques cas d'hémorragies digestives très minimes et trois cas de stomatites (peut-être plus en rapport

avec une antibiothérapie prolongée). Nous n'avons jamais observé de cholécystite suppurée, ni d'abcès hépatique, ni de péritonites par perforation - complications, il est vrai, rares et plus particulières aux fièvres typhoïdes.

- Les complications pleuro-pulmonaires :

Elles sont habituellement fréquentes : SAPHRA (109), dans sa statistique, leur attribue la première place parmi les locasations extra-digestives des salmonelles avec une fréquence de 30 %.

Quant à leur symptomatologie, BERTRAND et collaborateurs (17) rapportent qu'elle est :

- soit pulmonaire : il s'agit alors d'une "pneumonie ou (une) bronchopneumonie de bon pronostic ou (comme un) abcès pulmonaire dont l'évolution risque d'être longue".

- soit pleurale : il s'agit alors de manifestations "tantôt aseptiques (pleurésie réactionnelle au contact d'un foyer pulmonaire), tantôt, mais très rarement, purulente contenant la salmonelle en cause".

La symptomatologie que nous avons pu observer n'a eu aucune commune mesure avec ce que nous rapportent ces auteurs ; dans quatre cas, nous avons observé une symptomatologie :

- fonctionnelle : toux,
- ou radiologique : image bulleuse ou opacité d'une base pulmonaire.

Ces signes ont, par ailleurs, régressé très rapidement et de façon spontanée au cours de l'affection (nous n'avons jamais observé de manifestation pleurale).

- Les complications neuro-encéphalitiques :

Elles constituent traditionnellement un vaste chapître : dans la même statistique de SAPHRA (109), elles occupent le deuxième rang par leur fréquence, soit 18 %.

Ces manifestations neurologiques sont représentées essen tiellement par des méningites : elles sont de pronostic redoutable et selon BERTRAND et collaborateurs (17), DUPONT et THIAMDRUP (47) TEOH-CHAN (119), elles seraient presque l'apanage exclusif du nourrisson ; cependant, STILLE et SCHOOP (117) rapportent le cas de méningites à salmonelles chez l'adulte. Des suppurations intra-craniennes ont également été décrites : CZOCHANSKA (cité par BERTRAND et collaborateurs (17)) rapporte un cas d'hématome sous-dural bilatéral à S. Entéritidis chez un nourrisson. Enfin, BERTRAND et collaborateurs (17) relatent un cas d'encéphalite aiguë communiqué par le Professeur BRUNE.

En dehors des quatre cas de syndrome encéphalotique d'évolution mortelle rapportés plus haut (chez l'un des malades, la ponction lombaire a ramené un L.C.R. contenant S. Typhi murium), nous devons signaler :

- un cas de syndrome encéphalitique résolutif chez une jeune femme ; il s'est agit là d'un épisode neurologique lié à une réaction d'Herxheimer ;

- un cas d'accès convulsif à répétition chez un enfant, à relier, sans doute, plus à un accès pernicieux qu'à une manifestation cérébrale de la salmonellose, la goutte épaisse ayant confirmé la présence de Plasmodium Falciparum dans le sang du petit malade ; les accès convulsifs ont d'ailleurs régressé dès l'administration de quinine par voie parentérale.

- Les complications ostéo-articulaires :

Selon SAPHRA (109), elles viennent par leur fréquence à la suite des localisations neuro-méningées avec le chiffre de 15 %, complications dominées par les ostéomyélites, les ostéo-arthrites, les arthrites suppurées et parfois les syndromes de polyarthrites inflammatoires.

BERTRAND et collaborateurs (17) rapportent pour leur compte, l'observation d'une ostéomyélite à salmonelles survenue chez une fillette présentant une leucose aigue lymphoblastique.

Ces auteurs citent, d'autre part, GRUNEBERG (58), WESTERLUND (126), VERTIANEN (121), qui ont signalé également de telles atteintes osseuses.

Enfin, BLACK (19) souligne la grande fréquence de Salmonella Cholera suis et celle de Salmonella Typhi murium à un moindre degré dans la responsabilité de ces localisations.

Or, nous avons déjà dit au chapitre épidémiologique que nos drépanocytaires porteurs de salmonelles n'ont jamais présenté de telles complications ; par contre, LABEGORRE et collaborateurs (73) nous ont communiqué l'observation concernant l'une de leurs malades qui a présenté une ostéoarthrite de la hanche avec luxation de la tête fémorale :

Madame W... Flavienne, 29 ans, gabonaise, entre le 21 janvier 1972 dans le Service de Médecine A pour un syndrome polyarthralgique fébrile.

A cette période, il existe, en effet, une atteinte inflammatoire des deux genoux et du coude droit. Les atteintes arthritiques sont erratiques :

. pouls rapide,
. tension artérielle : 10,5/7,
. vitesse de sédimentation : 107/135,
. fibrinémie : 6,80 g/l,
. existe une polynucléose (non précisée),
. test au latex, test d'Emel et recherche des cellules restent négatifs,
. taux d'antistreptolysine non obtenu

Un rhumatisme articulaire aigu est évoqué, affection fréquente au Gabon, et la malade est traitée par corticoïdes, pénicilline.

Un électrocardiogramme montre alors, après quelques jours, un tracé anormal : espace PR allongé, inversion des ondes de repolarisation, microvoltage des accidents rapides, tachycardie. Il n'existe cependant aucun signe en faveur d'une péricardite (pas de frottement, pas d'assourdissement des BDC, pas d'augmentation de volume de l'ombre cardiaque) ; on parle alors de myocardiopathie aigue au cours d'un syndrôme rhumatismal. la Guérison est obtenue au bout de quelque temps dans de bonnes conditions ; l'électrocardiogramme est redevenu normal.

Mais, le 22 février 1972, survient une hyperthermie avec tuphos, langue saburrale et splénomégalie. L'hémoculture est alors pratiquée et permet d'isoler Salmonella Typhi murium quelques jours plus tard.

A ce moment, la malade se plaint de douleurs de la hanche gauche ; le cliché radiologique pratiqué montre des signes de coxite entrainant une tendance à la subluxation fémorale gauche. La malade est alors traitée par KANAMYCINE pendant une longue période et immobilisation plâtrée pelvi-pédieuse de deux mois au bout de laquelle une subluxation de la tête fémorale est constatée ; une intervention orthopédique est envisagée.

- Les complications cardio-vasculaires :

BERTRAND et collaborateurs (17) soulignent leur rareté. Néanmoins, ces atteintes occupent une place non négligeable dans la statistique de SAPHRA (109) avec une fréquence de 6 %.

Les anévrismes à salmonelles réalisent pour SOWER (116) trois types de lésions :

- anévrisme sacculaire à partir d'une artérite suppurée diffuse,
- anévrisme mycotique à partir d'une artérite focalisée,
- anévrisme artériel préexistant avec infection secondaire.

Les atteintes des tuniques cardiaques sont représentées par :

- des endocardites à salmonelles; SAPHRA (109) en relève 20 cas dans sa statistique ;
- des péricardites à salmonelles ; BIEB (18) en relève 9 cas publiés en 1969 ;
- des myocardites à salmonelles ; DORAISWAMI et collaborateurs (44) rapportent le cas d'une endocardite à salmonelles compliquée par un abcès du myocarde.

Chez nos malades, nous n'avons observé aucune de ces localisations cardio-vasculaires. Dans deux cas, nous avons constaté une cardiomégalie sur le cliché thoracique d'étiologie non précisée et qui n'a pas influencé l'évolution de la maladie.

- Les complications rénales :

Elles sont habituellement rares : pour SAPHRA (109), elles représentent 5 % des cas de localisation extra-digestives des salmonelles ; elles sont représentées essentiellement par des pyélonéphrites. L'atteinte glomérulaire est cependant possible (BERTRAND et collaborateurs (17)) .

- Les complications cardio-vasculaires :

BERTRAND et collaborateurs (17) soulignent leur rareté. Néanmoins, ces atteintes occupent une place non négligeable dans la statistique de SAPHRA (109) avec une fréquence de 6 %.

Les anévrismes à salmonelles réalisent pour SOWER (116) trois types de lésions :

- anévrisme sacculaire à partir d'une artérite suppurée diffuse,
- anévrisme mycotique à partir d'une artérite focalisée,
- anévrisme artériel préexistant avec infection secondaire.

Les atteintes des tuniques cardiaques sont représentées par :

- des endocardites à salmonelles; SAPHRA (109) en relève 20 cas dans sa statistique ;
- des péricardites à salmonelles ; BIEB (18) en relève 9 cas publiés en 1969 ;
- des myocardites à salmonelles ; DORAISWAMI et collaborateurs (44) rapportent le cas d'une endocardite à salmonelles compliquée par un abcès du myocarde.

Chez nos malades, nous n'avons observé aucune de ces localisations cardio-vasculaires. Dans deux cas, nous avons constaté une cardiomégalie sur le cliché thoracique d'étiologie non précisée et qui n'a pas influencé l'évolution de la maladie.

- Les complications rénales :

Elles sont habituellement rares : pour SAPHRA (109), elles représentent 5 % des cas de localisation extra-digestives des salmonelles ; elles sont représentées essentiellement par des pyélonéphrites. L'atteinte glomérulaire est cependant possible (BERTRAND et collaborateurs (17)) .

Chez nos malades :

- nous avons pu noter un nombre non négligeable de protéinuries transitoires et isolées, disparaissant lors de la convalescence ;

- dans quelques cas, l'uroculture a été positive pour S. Typhi murium mais l'évolution chez ces malades n'a présenté aucun trait particulier ;

- LABEGORRE et collaborateurs (73) ont par ailleurs relaté :

. la survenue d'une infection à Eschérichia coli (surinfection ou infection intercurrente) confirmée par l'uroculture chez un de leur malade ;

. le cas d'un collapsus avec néphropathie tubulo-intersticielle aiguë anurique dont voici l'histoire clinique :

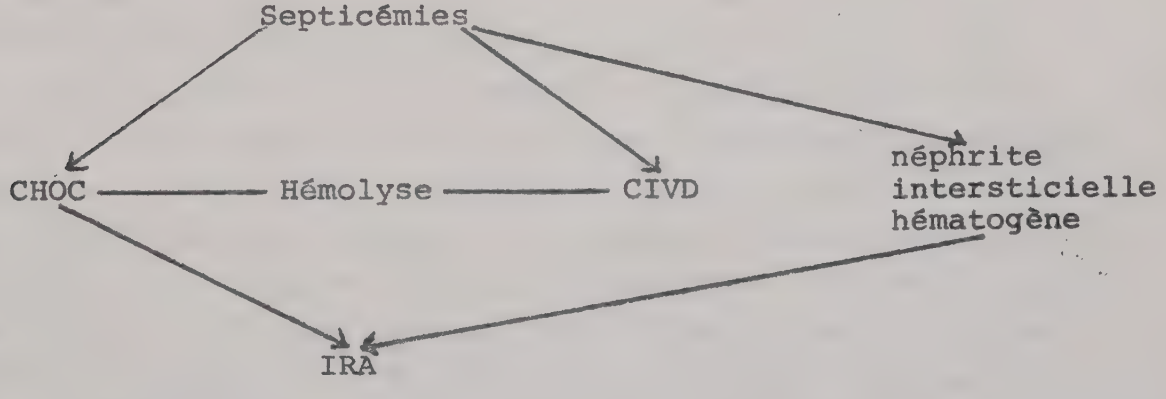
Madame X... Geneviève, 28 ans, gabonaise, entre le 16 mars 1972 dans le Service de Médecine A pour une hyperthermie associée à des troubles digestifs (diarrhée et vomissements) se prolongeant depuis quelques jours et évoquant une septicémie à salmonelles.

. vitesse de sédimentation :35/56,
. hémogramme : globules rouges : 2.830.000
globules blancs : 2.700,
polynucléaires neutrophiles : 69 %
éosinophiles : 1 %
lymphocytes : 30 %,
. urée : 0,18,
. glycémie : 1,1 g/l,
. culot urinaire : normal,
. selles : ascaris, tricocéphales,
. goutte épaisse : absence de Plasmodium, de microfilaires,
. coproculture : négative,
. hémoculture : positive à Salmonella Typhi murium ; l'antibiogramme ne révèle aucune résistance aux antibiotiques classiques.

La malade est donc mise à CHLORAMPHENICOL à raison de 0,50 g per os le premier jour et 1 g le deuxième jour en deux prises. C'est alors que la malade présente un choc nécessitant une réanimation. Après quelques heures, apparait une oligurie avec protéinurie (l'ionogramme et la densité urinaires, l'osmolarité plasmatique et urinaire, l'urée sanguine et urinaire ne sont pas précisés). L'évacuation sanitaire sur PARIS est décidée en urgence pour pratiquer une épuration rénale. La diurèse cependant reprend lors de l'arrivée de la malade "au Bourget" ; il ne sera pas pratiqué d'épuration rénale.

Commentaire :

L'insuffisance rénale aiguë est fréquente au cours des septicémies à bacilles gram négatifs : quatre mécanismes physiopathologiques sont souvent intriqués dans la survenue d'une telle complication comme le montre le schéma ci-dessous :



- le choc peut révéler deux aspects :
  . insuffisance rénale organique ou néphrite interstitielle (rein de choc) avec oligo-anurie ;
  . insuffisance rénale fonctionnelle survenant également au moment du choc mais où la diurèse reprend rapidement dès la correction des perturbations hémodynamiques avec une concentration uréique urinaire et une osmolarité urinaire fortes.

- l'hémolyse bactérienne aiguë est plus rarement en cause.

- la CIVD entraine un blocage plus ou moins complet de la vascularisation glomérulaire par les microthrombi.

- la néphrite interstitielle hématogène, atteinte du parenchyme rénal par voie sanguine, est rarement seule en cause pour expliquer l'insuffisance rénale aiguë.

Dans le cas de la malade de LABEGORRE et collaborateurs (73), nous manquons d'arguments biologiques pour expliquer avec précision l'épisode d'insuffisance rénale aiguë mais nous pouvons souligner deux points : la diurèse a repris rapidement, une forte dose de charges de CHLORAMPHENICOL ne peut être incriminée dans la survenue du choc.

- Les autres complication :

* Nous avons déjà parlé des très nombreux cas d'anémie observés au cours de ce tableau clinique, anémie liée sans doute en partie à l'hémolyse en dehors d'une drépanocytose, mais nous n'avons pu affirmer le caractère univoque de son mécanisme pathogénique. A la lumière de quelques examens de laboratoire que nous demandions en vue de dépister un syndrome hémorragique, nous avons pu mettre en évidence chez certains malades ayant présenté jusque-là ce premier tableau clinique, des troubles de la crase sanguine où dominait une anémie importante. Chez l'un de ces malades, par ailleurs, nous avons pu constater l'apparition d'un purpura des membres inférieurs avec taux de plaquettes à 100.000/mm3 et hématocrite à 11 %. Ce purpura a bien réagi au traitement (transfusions + citroflavonoïde + antihémorragiques) et nous n'avons pas tenté d'héparinothérapie qui, nous le verrons, a été le problème inhérent à celui de l'interprétation pathogénique de la forme hémorragique de ces septicémies.

* Nous pouvons encore citer la survenue d'une parotidite chez un enfant de 11 ans et deux cas de mysoite : une myosite du quadriceps chez un enfant de 8 ans ayant nécessité une association Gentalline/Ampicilline. L'enfant a parfaitement guéri après incision chirurgicale de son abcès. Une fillette de 8 ans et demi, par contre, a présenté plusieurs foyers de myosite qui n'ont pas régressé sous l'association précédente. Et c'est finalement sous LINCOMYCINE que la guérison fut obtenue.

- Evolution générale de l'affection chez tous ces malades, ayant présenté ou non des complications :

Nous pouvons signaler la lenteur avec laquelle est obtenue la convalescence puis la guérison, surtout chez les enfants. En effet, sur les 112 malades ayant présenté ce tableau clinique, seule une trentaine d'entre eux ont pu quitter le service après trois semaines d'hospitalisation : tous les autres, mis à part le cas des malades qui se sont "évadés" (la famille supporte très mal l'hospitalisation et ramène bien souvent les enfants non guéris au village). Presque tous les autres sont restés à l'hôpital pendant deux, trois, voire quatre mois.

Nous pourrions être tentés d'attribuer cette longue hospitalisation au fait que la thérapeutique a été inefficace, du moins au début de l'épidémie, par l'apparition d'une résistance des salmonelles aux antibiotiques classiques.

En fait, en reprenant tous les dossiers des malades de 1972/1973, nous avons pu vérifier que, malgré une thérapeutique adaptée dès le début de l'affection grâce à la connaissance de ces caractères de résistance, la plupart de ces cas ont également eu une évolution trainante.

En effet, la fièvre persiste longtemps, les pics fébriles viennent entrecouper souvent de courtes périodes d'apyrexie, ne permettant pas ainsi d'interrompre l'antibiothérapie ; parallèlement, l'état général reste diminué durant toute l'évolution de la maladie, l'amaigrissement est parfois massif, l'anorexie, constante et prolongée.

Enfin, d'une façon générale, l'anémie très fréquente et très souvent marquée, associée à une hépatosplénomégalie parfois douloureuse, contribue à la torpidité de ce tableau ; bien souvent d'ailleurs, nous l'avons vu, nous avons pu noter la persistance d'une hypertrophie hépatique et splénique modérée à la sortie du malade.

En conclusion, cette première forme clinique de septicémies à salmonelles parait être caractérisée par :

- leur symptomatologie voisine de celle des fièvres typho-paratyphoïdes observées en Europe ;

- avec cependant le caractère marqué de l'hépatosplénomégalie d'une part, de l'anémie et de l'ictère d'autre part ;

- la fréquence des complications digestives non hémorragiques ;

- mais surtout, la torpidité de l'évolution avec des épisodes à rechutes dont témoignent les pics fébriles malgré une antibiothérapie adaptée ;

Ces seuls caractères nous permettent de conserver à l'esprit la notion de gravité de telles affections, notion que l'on pourrait avoir tendance à oublier à notre époque en raison des progrès thérapeutiques effectués dans le domaine des maladies infectieuses.

III - DEUXIEME FORME CLINIQUE : LA FORME HEMORRAGIQUE

Une deuxième forme clinique nous a paru devoir être individualisée par son aspect hémorragique, forme rapidement mortelle.

Sa description repose sur :

- deux observations de LABEGORRE et collaborateurs avec nécropsie (cas I et II) ;

- quatre observations personnelles pour lesquelles les examens anatomo-pathologiques n'ont pu être pratiqués.

OBSERVATIONS :

Cas I et II : Enfants B... B, 4 ans et B... J., 4 ans.

A la fin du mois de décembre 1971, au tout début de l'épidémie de septicémies à salmonelles, deux enfants sont admis au centre hospitalier de Libreville pour une symptomatologie évoquant le tableau initial d'une salmonellose de type septicémique associant :

- mauvais état général avec hyperthermie dominante, tuphos, adynamie, anémie ;

- troubles digestifs à type de diarrhées sanglantes essentiellement ;

- subictère conjonctival et surtout hépato-splénomégalie importante.

Devant ce tableau, les hémocultures sont immédiatement pratiquées. Quelques heures après l'admission, l'aggravation très rapide de la splénomégalie, est constatée et laisse déjà entrevoir une évolution de mauvais pronostic, quand brutalement,

le décès des deux enfants survient dans un tableau d'hémorragies importantes et diffuses : gingivorragies, épistaxis, moelena, et surtout, vomissements de sang noir.

Cette évolution, rapidement terminale et la survenue de cas semblables avec "vomito negro" terminal, rapportés dans certains quartiers de Libreville les jours suivants, font douter du diagnostic de septicémies à salmonelles posé à l'entrée des deux enfants : le bruit d'une épidémie de fièvre jaune est même répandu dans la ville et le service d'hygiène est alerté afin que soient prises toutes les mesures nécessaires à la protection de la population contre une telle affection. Mais bientôt, les hémocultures viennent apporter la preuve de la responsabilité de Salmonella Typhi murium pour les deux enfants décédés à l'hôpital.

Autopsie :

Enfant B... B, 4 ans :

Foie verdâtre de cholostase, sans nodules apparents ni zone de nécrose.

L'architecture lobulaire n'est pas modifiée, mais les espaces portes montrent une fibrose discrète contenant quelques infiltrats inflammatoires lymphoplasmocytaires et surtout d'assez nombreux oeufs de bilharzies. Les sinusoïdes hépatiques sont fortement dilatés par une population cellulaire de type histiocytaire macrophagique d'origine kuppférienne contenant de nombreux grains de pigments brunâtres.

On note aussi d'assez nombreuses images d'érythophagocytose au niveau de ces cellules. Les travées hépatocytaires ne montrent pas de lésions mais il existe des images de stase biliaire avec des bouchons intracapilliculaires. La coloration du Perls révèle des grains d'hémosidérine dans les cellules kuppfériennes.

Absence de microabcès.

En conclusion : hépatite mésenchymateuse avec phénomène d'érythrophagocytose et cholostase intralobulaire ; portite chronique discrète d'origine bilharzienne probable.

Culture sur foie : présence de Salmonella Typhi murium.

Enfant B... J., 4 ans :

L'architecture lobulaire est conservée, mais les travées hépatocytaires de la zone médialobulaire sont grêles et atrophiques avec des images de souffrance nucléaire. Elles bordent des sinusoïdes largement dilatés qui contiennent une population cellulaire abondante et hétérogène constituée surtout d'éléments réticulo-histiocytaires et de polynucléaires dont les proportions respectives varient selon les zones examinées. Lorsque les polynucléaires prédominent, il apparait d'assez nombreux foyers de nécrose formant un microabcès au sein du parenchyme.

Par ailleurs, il n'existe pas d'images de nécrose oesinophile au niveau des hépatocytes.

Les espaces portes contiennent des infiltrats lymphoplasmocytaires et les veines centro-lobulaires sont dilatées et bordées d'un liseré collagénique. Il n'y a pas de surcharge biliaire.

En conclusion : hépatite infectieuse d'étiologie bactérienne probable avec formation de micro-abcès. Culture non pratiquée.

Aucun bilan de coagulation n'a été pratiqué chez ces malades lors de l'épisode terminal qui peut bien entendu, évoquer une coagulation intra-vasculaire disséminée.

Nos observations personnelles :

Cas III :

Une fillette décède au 25ème jour de son hospitalisation brusquement alors que jusque-là, le tableau de septicémie à Salmonella Typhi murium diagnostiqué par l'hémoculture a été banal ; l'infirmier de garde rapporte la survenue d'une hématémèse et d'un moelena, mais aucun examen biologique n'est pratiqué lors de cet épisode terminal.

Cas IV :

Une fillette de 12 ans décède peu après son admission dans un tableau de coma avec moelena.

Le lendemain, le laboratoire donne les résultats suivants des examens demandés peu avant le décès :

. tests de floculation normaux,
. taux de prothrombine : 60 %,
. taux de plaquettes : 30.000/mm3
. hématocrite : 12 %.

Quelques jours plus tard, l'hémoculture est positive pour Salmonella Typhi murium.

Cas V :

Un garçon de 7 ans décède dans un tableau d'hémorragies généralisées au 17ème jour de son hospitalisation. Salmonella Typhi murium a été retrouvée dans le sang du malade quelques jours auparavant.

Le bilan biologique pratiqué à l'entrée a, en outre, donné les résultats suivants :

. hémogramme : globules rouges : 2.000.000 /mm3,
globules blancs : 4.000 /mm3,
polynucléaires neutrophiles : 60 %,
polynucléaires éosinophiles : 11 %,
. hématocrite : 18 %,
. test d'Emel : positif,
. Selles : oeufs de bilharzies,
ascaris.

Il s'agit donc d'un enfant drépanocytaire ayant fait une hémolyse (l'enfant présentait un subctère conjonctival, des urines foncées) et polyparasité.

Cas VI :

Une fillette de 11 ans présente au cours de l'évolution d'une septicémie à Salmonella Typhi murium, une anémie aigue avec moelena et hémorragie en nappe de la muqueuse buccale.

Lors de cette épisode :

. taux de prothrombine : 62 %,
. hématocrite : 13 %,
. plaquettes : 50.000/mm3.

Devant la symptomatologie hémorragique et les quelques données biologiques, la fillette est mise à une hépatinothérapie prudente et est transfusée avec du sang frais. Les hémorragies cessent. Mais le traitement et la surveillance ne peuvent être poursuivis car l'enfant est emmenée par ses parents au village "par évasion".

COMMENTAIRES :

Salmonella Typhi murium a été retrouvée à l'hémoculture dans les 6 cas ; nous retrouvons donc la particulière virulence de ce germe notée au premier chapitre de cette étude

puisqu'il s'agit là, d'une forme très sévère de septicémie : les manifestations hémorragiques ont dominé la scène clinique avec, non seulement hématémèses et moelena, symptomatologie rare mais classique au cours des fièvres typho paratyphoïdes, mais aussi gingivorragies et épistaxis faisant obligatoirement envisager un trouble de la crase sanguine.

Deux hypothèses viennent à l'esprit pour expliquer ce syndrome hémorragique :

. soit atteinte hépatique,
. soit coagulopathie.

Première hypothèse :

Le tableau hémorragique pourrait en effet relever d'une insuffisance hépatique, étant donnée l'atteinte de cet organe chez nos malades (tous présentaient une hépatomégalie).

On connait, en effet, le rôle du foie dans la synthèse de plusieurs facteurs plasmatiques de la coagulation.

Le taux de prothrombine est sans doute abaissé (cas IV et VI) mais nos malades n'ont pas présenté cliniquement le tableau de l'ictère grave et en particulier, l'hépatomégalie progressive notée dans les observations I et II va contre cette hypothèse.

De plus, l'autopsie n'a pas montré d'atrophie aigue du foie mais seulement un aspect d'hépatite.

Si la responsabilité du foie est possible pour une part dans un tel tableau, elle ne l'est que faiblement, force est donc de rechercher une autre explication.

Deuxième hypothèse :

Le tableau hémorragique pourrait s'expliquer par un syndrome de défibrination qui peut résulter de deux mécanismes différents, souvent intriqués d'ailleurs :

. la lyse du fibrinogène et de la fibrine réalisée par la fibrinolyse ;

. la coagulopathie de consommation où il y a consommation du fibrinogène et d'autres facteurs coagulants (proaccélérine, facteur antihémophilique A, prothrombine, plaquettes)

On sait, en effet, que les septicémies à gram négatif peuvent s'accompagner d'un syndrome de défibrination ;

. septicémies à clostridium perfringens surtout (FAVRE-GILLY (51)) ;

. mais, aussi d'autres septicémies notamment à Salmonella Typhi ou Paratyphi (SAIGOT (108)).

Le syndrome de coagulations intravasculaires disséminées (C.I.V.D.) détermine des microthromboses dans les petits vaisseaux de la plupart des organes (FAVRE-GILLY (51)).

Selon McKAY (87) et HARDAWAY (62), ces microthromboses déterminent l'utilisation in situ et la consommation du fibrinogène, de la proaccélérine, du facteur antihémophilique A, de la prothrombine, des plaquettes.

Au cours de ces septicémies à bacilles gram négatifs, le mécanisme pathogénique de ce syndrome de C.I.V.D. serait très complexe :

- l'endotoxine bactérienne en serait l'agent initiateur ; elle se montre très aggressive pour les membranes cellulaires dont elle modifie la perméabilité ; elle agit au niveau de la membrane des hématies (entrainant leur destruction), au niveau de l'endothélium vasculaire, au niveau de la membrane des plaquettes dont elle augmente les propriétés d'adhésivité et d'agrégativité.

Ces phénomènes aboutiraient à l'activation du système de coagulation avec coagulopathie localisée et consommation du fibrinogène et des facteurs plasmatiques, d'où le risque hémorragique.

Il est certain, par ailleurs, que d'autres facteurs viennent se greffer sur le déficit en facteurs de coagulation.

- réaction du système lytique qui ne fait qu'aggraver le processus : la fibrinolyse est, en effet, secondaire à la C.I.V.D. ; elle détruit la fibrine formée, abaisse le taux du fibrinogène et peut atteindre la proaccélérine et le facteur antihémophilique A.

- utilisation intempestive des corticoïdes : ils peuvent provoquer l'apparition de lésions endothéliales qui sont suivies de microthromboses mettant en jeu des phénomènes complexes s'apparentant au syndrome non spécifique de SANARELLI-SCHWARTZMANN (LABEGORRE et collaborateurs (73)).

- hémolyse au cours d'une hémopathie.

- apport massif d'antibiotiques qui libère l'endotoxine bactérienne de façon brutale : à ce propos, DELAUNAY (39) a insisté sur le fait que, lors du choc endotoxinique, il se produisait initialement des troubles vaso-moteurs avec libération

d'amines pressives et de médiateurs chimiques (histamine et 5-hydroxy-tryptamine) puis une fuite plasmatique importante, des troubles de la micro-circulation (auto-agrégation des hématies, formation de microthrombi par précipitation du fibrinogène).

Il existe alors une acidose localisée, une libération d'enzymes protélytiques, une baisse du Ca sanguin, les troubles de la coagulation marquent donc le début d'un cercle vicieux pathologique (aggravation des lésions capillaires...).

Bien que nous n'ayons pratiquement pas d'arguments biologiques de certitude, nous avons pu soulever l'hypothèse d'un tel syndrome de C.I.V.D. chez nos malades devant toute une série d'arguments de probabilité :

- survenue d'un tableau hémorragique brutal et diffus évoquant un trouble de la crase sanguine ;

- abaissement du taux des plaquettes et de prothrombine (cas IV et VI) ;

- Aussi et surtout, nos sujets atteints de septicémie à salmonelles ont réuni les conditions favorisantes d'un tel processus :

. corticothérapie presque systématique ;

. antibiothérapie mal contrôlée au début de l'affection (administrée au village), avec un risque donc non négligeable de choc endotoxinique ;

. existence d'une drépanocytose aggravant le risque hémolytique de l'état septicémique (cas V) ;

- aspect d'érythrophagocytose noté à l'examen anatomopathologique du foie (cas I) pouvant s'expliquer par des lésions membranaires des hématies (la phagocytose se faisant d'abord dans la rate entraine l'apparition de la splénomégalie volumineuse d'évolution rapide, puis dans le foie par débordement au niveau du système kuppférien hépatique, expliquant alors l'aggravation de l'hépatomégalie (LABEGORRE et collaborateurs (73)).

IV - TROISIEME FORME CLINIQUE : LE TABLEAU DE SPLENOMEGALIE AVEC HYPERSPLENISME

Une troisième forme clinique nous paraît devoir être individualisée, associant une très importante splénomégalie, un hypersplénisme et une résistance à la thérapeutique antibiotique bien conduite.

OBSERVATIONS :

Observation I (LABEGORRE et collaborateurs (73)).

Madame E... Pauline, 22 ans, Gabonaise, entre le 25 novembre 1972 pour une hyperthermie avec frissons, une diarrhée, des vomissements et des céphalées.

L'examen clinique révèle une hépatomégalie débordant le rebord costal de deux travers de doigt et une splénomégalie de même importance.

La goutte épaisse révèle le lendemain, une infestation palustre.

La malade sort, cinq jours plus tard, en bon état général, avec seulement une légère anémie à 3.300.000 globules rouges et une leucopénie à 2.600 globules blans dont 80 % de polynucéaires.

Le traitement d'une bilharziose intestinale découverte lors de cette hospitalisation est remis à plus tard.

Trois jours après sa sortie, la malade est admise de nouveau dans le service pour une hyperthermie oscillante (38° - 40°) avec frissons et céphalées, une diarrhée. A l'examen, on retrouve l'anémie et la même hépatosplénomégalie et on note un subictère conjonctival avec urines foncées.

La goutte épaisse est contrôlée à deux reprises, elle reste négative.

Le tableau fébrile fait demander l'hémoculture et la coproculture.

Une septicémie à Salmonelles est en effet évoquée et la malade est mise d'emblée à une antibiothérapie associant Ampicilline/Chloramphénicol, compte-tenu de la notion de résistance des salmonelles au Chloramphénicol dans cette zone d'endémie.

Hydergine * est ajouté (trente gouttes trois fois par jour), le test d'Hemel révélant l'existence du trait drépanocytaire.

Au huitième jour :

Tension Artérielle : 10,5/8.

La coproculture pratiquée le premier jour revient négative mais l'hémoculture est positive pour Salmonella Enteritidis. Compte-tenu des résultats de l'antibiogramme, la malade est alors mise à Gentamycine à dose progressivement croissante pour atteindre 130 mg/24 heures en cinq jours.

Le reste du bilan donne les résultats suivants :

. selles : présence de bilharzies, d'ascaris,

. radio pulmonaire : surélévation de l'hémicoupole diaphragmatique droite, moyennement mobile avec image de scissurite droite.

. électrocardiogramme : tachycardie sinusale à 100/mn, tracé normal par ailleurs.

. cuti réaction à la tuberculine : négative.

. hémogramme : globules rouges : 3.300.000 - globules blancs : 2.600 - plaquettes sanguines : 100.000/mm3.

Au neuvième jour :

La goutte épaisse et l'hémoculture sont de nouveau pratiquées. Elles reviendront négatives. Mais, la malade est toujours fébrile et très asthénique avec une tension artérielle à 8/6, conduisant à une thérapeutique surrénalienne substitutive.

A partir du dix-huitième jour :

L'anémie domine la scène clinique ; elle est intense, chiffrée à 2.300.000 globules rouges. La même leucopénie à 2.600 globules blancs est retrouvée avec 72 % de polynucléaires neutrophiles.

La constatation d'une légère raideur de la nuque fait alors pratiquer la ponction lombaire :

. albumine : 0,42 g/l,
. cellules : 46 lymphocytes,
. pas de trypanosomes.

Il existe une hypoprotidémie majeure (fréquente chez les malades gabonais) :

. protéine totales : 30 g/l,
. albumine : 25 %,
. globuline : $\alpha 1$: 46 %
$\alpha 2$: 92 %
β : 12,6 %
γ : 50,6 %.

Dans les jours qui suivent :

L'état clinique reste inchangé et même, s'aggrave : l'hyperthermie et le subictère conjonctival persistent ; la splénomégalie est devenue très douloureuse et ne cesse d'augmenter de volume : elle est évaluée, en effet, à sept travers de doigt sous le rebord costal ; l'hépatomégalie est évaluée sous les fausses côtes à quatre travers de doigt ; elle est également sensible.

Ce tableau inquiète et incite à poursuivre l'antibiothérapie spécifique que l'on associe à :

- des perfusions de Rhéomacrodex et Déhydroémétine en raison de la bilharziose intestinale ;

- Sulfaméthoxazol-Trimethoprime devant ce contexte infectieux torpide évoquant une suppuration locale (malgré le résultat paradoxal de l'hémogramme) ;

- Méthylprednisolone contre un éventuel processus immunologique ;

- Héparine, compte-tenu de cette splénomégalie hyperalgique pouvant relever d'infarctus splénique, d'une coagulation locale intra-splénique.

Toutes ces thérapeutiques restent inefficaces et au quarante troisième jour, la splénectomie est envisagée.

Intervention :

Au quarante quatrième jour, sous anesthésie générale : splénectomie (Docteur DESPRUNIEE).

Compte-rendu anatomo-pathologique de la pièce de splénectomie (Docteur CLUZET) :

Macroscopie :

Il s'agit d'une grosse rate congestive laissant sourdre un liquide fibrineux à la pression.

Microscopie :

Le parenchyme splénique présente des remaniements de type inflammatoire au niveau de la pulpe rouge ; les sinus sont dilatés et contiennent de nombreux polynucléaires associés à des histio-monocytes. Au niveau des cordons, on note une infiltration leuco-

cytaire diffuse sans formation de micro-abcès, et la présence de nombreux histiocytes mobilisés. Il existe, en outre, de petits foyers de plasmocytose cordonnale. Les follicules de Malpighi, non hyperplasiques, sont souvent cernés d'un liseré d'infarcissement hémorragique. Au niveau du conjonctif, capsule et travée, il existe quelques infiltrats lympho-plasmocytaires périvasculaires. Les colorations spécifiques des germes n'ont pu être faites. Aspect en faveur d'une splénite subaigue d'origine infectieuse.

Les suites opératoires sont simples.

L'isothermie est obtenue le soir même de l'intervention.

Une petite image de pneumopathie du segment postérieur du lobe droit est notée dans les jours suivants mais sans hémoptysies.

La malade fait quelques pics fébriles à 39° C inconstants et présente encore une hépatomégalie modérée, un peu sensible. Devant ce tableau et par mesure de prudence, la malade est donc mise sous Calciparine pendant quelques jours et la couverture antibiotique est évidemment maintenue.

Dès lors, la reprise de l'état général est rapide, l'hépatomégalie régresse plus lentement.

La malade sort au soixante seizième jour en bon état général avec seulement une légère hépatomégalie (évaluée à deux travers de doigt en dessous des fausses côtes).

Observation II (LABEGORRE et collaborateurs (73)).

Enfant M... Joseph, 10 ans, Gabonais, présente un tableau clinique identique à celui de l'observation I, mais l'enfant n'est pas porteur du trait drépanocytaire, n'est pas parasité par des

bilharsies et ne présente pas d'accès palustre à Plasmodium falciparium durant son hospitalisation.

L'évolution du tableau clinique se fait vers une aggravation progressive malgré le traitement médical institué ; en particulier, il existe une anémie, une leucopénie et une hypoplaquettose, et l'enfant reste fébrile alors que la splénomégalie devient énorme et douloureuse.

L'intervention est donc décidée.

Intervention :

Splénectomie, sous anesthésie générale (Docteur DESPRUNIER).

Compte-rendu anatomo-pathologique (Docteur CLUZET) :

L'examen de la pulpe rouge montre l'existence de zones congestives avec des sinus dilatés, plus particulièrement marquées dans les régions sous-capsulaires et à la périphérie des follicules de Malpighi. Les cordons de Billroth ne sont pas hyperplasiques mais contiennent un assez grand nombre de polynucléaires et de macrophages chargés de pigments ferriques. La pulpe blanche est assez abondante avec des follicules dont un certain nombre possèdent des centres clairs (aspect normal compte-tenu de l'âge). La capsule et les cloisons sont discrètement épaissies. Splénomégalie congestive avec discrète atteinte inflammatoire non spécifique.

Suites opératoires :

Elles sont simples. La guérison est obtenue très rapidement.

COMMENTAIRES :

Toutes les septicémies à salmonelles avec volumineuse splénomégalie ne sont pas à individualiser dans une telle forme clinique : nous avons en effet observé parmi les malades que nous avons classés dans la première forme clinique, certains qui avaient une très importante splénomégalie mais pour lesquels nous n'avons pas eu l'impression qu'existait un hypersplénisme ; de plus, ces malades ne nous ont pas posé de problèmes thérapeutiques particuliers : leur guérison a été obtenue sans doute de façon plus lente que chez les autres malades mais sous le seul traitement médical.

Ce qui nous fait donc individualiser cette forme clinique, c'est l'association :

. d'une splénomégalie volumineuse et hyperalgique,

. d'un hypersplénisme,

. d'une résistance à l'antibiothérapie nous conduisant à la splénectomie.

Cette forme clinique pose le problème de sa pathogénie : diverses hypothèses tentent d'expliquer le mécanisme de cette grosse rate avec hypersplénisme.

L'infestation parasitaire :

Le Gabon est une région d'endémie palustre, bilharzienne et d'autres parasitoses intestinales (taenurose, ascaridiose ...) et la preuve d'une bilharziose intestinale, d'une ascaridiose intestinale, d'un accès à Plasmodium falciparum a été faite dans l'observation I ; il est très probable, d'autre part, que l'enfant M... Joseph (Observation II) avait dans ses antécédents des accès palustres.

Selon RABY (102), l'infestation parasitaire peut être responsable d'une splénomégalie dans l'évolution de laquelle, interviendraient des phénomènes de C.I.V.D. L'hyperactivité de cette grosse rate rendrait compte d'un hypersplénisme secondaire.

Mais, cette hypothèse n'apparait pas suffisante pour expliquer :

. l'inefficacité de la thérapeutique spécifique de la septicémie, de celle des parasitoses associées (cas I), de celle d'un processus de C.I.V.D.

. l'aspect de splénite infectieuse évoqué à l'examen anatomopathologique de la pièce de splénectomie (cas I).

L'existence d'une hémoglobinopathie responsable d'une hémolyse (drépanocytose dans l'observation I) peut également expliquer en partie ce tableau.

Selon RABY (102), le mécanisme de la splénomégalie et d'un hypersplénisme est le même que dans le cas d'une splénomégalie d'origine parasitaire (processus de C.I.V.D. hyperactivité de la grosse rate).

Mais les mêmes objections peuvent être faites.

La possibilité d'un mécanisme immunologique pourrait également intervenir mais apparait également insuffisant pour expliquer ce tableau (en particulier, inefficacité des corticoïdes).

Toutes ces hypothèses semblent donc insuffisantes pour éclaircir la pathogénie de cette forme clinique et d'autant plus insuffisante dans l'observation II où n'ont été signalés :

. ni l'existence du trait drépanocytaire,
. ni l'existence d'une parasitose.

L'aspect de l'examen anatomo-pathologique des pièces de splénectomie, surtout celle concernant l'observation II, a fait soulever une autre hypothèse à LABEGORRE et collaborateurs (73); celle d'une rate réservoir de germes n'étant pas exclu que le foie pourrait participer à ce rôle de réservoir de germes à un moindre degré.

Hypothèse de LABEGORRE et collaborateurs (73) :

- *les arguments* :

. un argument clinique :

Au cours de l'affection, se développe une splénomégalie qui n'a pas tendance à régresser et qui, au contraire, s'aggrave au fur et à mesure que la maladie se prolonge, et cela, malgré une antibiothérapie adaptée tenant compte de l'antibiogramme.

. un argument bactériologique

qui vient à l'appui du précédent et qui tend à prouver que le "gîte" des salmonelles serait plus probablement cette rate hypertrophiée que traditionnellement la vésicule et les voies biliaires. CLUZET, biologiste du Centre Hospitalier de Libreville, a en effet isolé le germe beaucoup plus souvent dans le sang de nos malades -et en quantité importante- que dans leurs selles.

- *le mécanisme de la splénomégalie (selon CLUZET)* :

. D'après les données précédentes, il semblerait que les germes ne peuvent être phagocytés qu'au niveau de la rate qui jouerait un rôle de filtre.

La constatation d'une aggravation progressive de la splénomégalie dans le contexte infectieux tendrait à provuer la persistance de germes au sein de gîtes tissulaires : les germes seraient protégés à l'intérieur du cytoplasme et non pas dans le milieu intercellulaire, le cytoplasme ne pouvant être que celui du réticulum splénique, c'est-à-dire, des cellules réticulaires de la rate dont les aptitudes macrophagiques sont bien connues.

Trois cas sont alors à envisager pour expliquer le tableau évolutif :

1) - soit, le germe se multiplie dans le cytoplasme à l'intérieur de la vacuole de phagocytose intra-cytoplasmique et "tue" le macrophage d'où formation de pus aboutissant à la contitution d'un abcès si le phénomène est étendu.

2) - soit, le macrophage "digère" le germe : les lysosomes se plaquent sur la membrane du germe, déversent les enzymes et "tuent" le germe.

3) - soit, le macrophage est incapable de tuer le germe, de le "digérer" (à cause de la présence d'un antigène ?). Mais celui-ci est incapable de "tuer" le macrophage.

C'est toujours le fameux équilibre hôte-agresseur, ici au niveau intra-cellulaire ; le macrophage va jouer alors le rôle de gîte cellulaire pour le germe qui reste vivant. Celui-ci peut même s'y multiplier d'une manière modérée sans tuer le macrophage. Ce dernier protège le germe contre les défenses humorales et éventuellement aussi contre les polynucléaires, et, de temps en temps, il le relargue comme un vulgaire corps étranger ; il n'y a donc pas eu d'issue à la bataille : germe et macrophage se séparent mais persistent.

Pour peu que les défenses immunitaires (humorales et cellulaires en général) faiblissent, il peut y avoir ainsi une

nouvelle poussée septicémique avec traduction clinique ; le germe peut être repris et phagocyté par un autre macrophage et le même processus de relargage peut avoir lieu.

A la limite, peuvent se constituer une multitude de "gîtes" cellulaires correspondant à une quantité massive de germes dans un organe comme la rate qui contient beaucoup de cellules réticulo-histiocytaires.

. La traduction anatomo-pathologique de ce conflit hôte-agresseur au niveau de la rate peut s'imaginer ainsi :

1) - Soit, simple multiplication du SRE, hyperplasie réticulaire et cordonale associée certainement à un état congestif.

2) - Soit, présence de micro-abcès associés aux images précédentes à un degré de plus, lorsque la virulence du germe est telle qu'il peut fabriquer des micro-abcès à polynucléaires. Le relargage des germes dans la circulation générale se faisant alors par la rate et non plus au niveau cellulaire (il serait donc sans doute plus important).

. La traduction clinique est alors constituée par

la survenue de nouvelles poussées septicémiques pouvant être expliquées alors :

- soit, par le relargage à partir des gîtes macrophagiques (poussées septicémiques directes) ;

- soit, par la formation de micro-abcès intra-spléniques à polynucléaires à partir duquel un ensemencement du sang serait alors possible.

C'est finalement cette hypothèse qui a été retenue par LABEGORRE et collaborateurs (73) pour expliquer l'individualité du tableau clinique des observations I et II.

Ces abcès de la rate sont d'ailleurs connus (BOUVRY et NORDLINGER (24) - SHARR (111) - SEYLAN (112)).

Sans doute, pouvons-nous adhérer à cette interprétation mais il semble que le rôle d'une atteinte préexistante de la rate ne doit pas être exclu.

Pour BOUVRY et NORDLINGER (24) qui rapportent le cas d'un abcès de la rate à salmonelles chez un Ivoirien atteint d'une bêta-thalassémie mineure, la greffe bactérienne se produirait le plus souvent sur une rate pathologique (splénomégalie idiopathique, palustre ou secondaire à une anémie hémolytique) à l'occasion d'une bactériémie les germes se multiplieraient au niveau de foyers d'infarctus secondaires à des microthromboses :

"C'est pourquoi la drépanocytose, hémi, homozygote, ou associée à d'autres anomalies de l'hémoglobine, se place au premier plan des terrains pathologiques, surtout chez les noirs africains et américains.".

Par contre, pour ces auteurs, la bêta-thalassémie mineure présentée par leur malade ne serait pas "un facteur particulièrement favorisant pas plus que la maladie de Minkowski Chauffard signalée par RANSOHOFF et collaborateurs (103)".

L'existence d'une drépanocytose chez des malades présentant ces abcès de la rate est en effet, rapportée par divers auteurs : COCKSHAT et collaborateurs (34) (forme hétérozygde), CURRERI et collaborateurs (38) (forme homozigote), et GOLDENBERG (57) (drépanocytose associée à une thalassémie).

Un dernier caractère particulier doit être enfin souligné à propos de ces observations : les salmonelles responsables de ces abcès de la rate sont, en général, des salmonelles du groupe D (auquel appartient Salmonella Typhi murium) BOUVRY et NORDLINGER (24).

Quant à l'incidence thérapeutique d'une telle localisation des salmonelles résistantes à l'antibiothérapie, BOUVRY et NORDLINGER (24) sont formels :

"Le traitement doit être radical : la splénectomie".

Pour LABEGORRE et collaborateurs (73), la splénectomie est logique "comme dans certaines endocardites d'Osler avec splénomégalie dominante".

"N'a-t-on pas proposé la splénectomie dans les endocardites infectieuses pour éviter les rechutes ?" (GIRAUD et collaborateurs (56)).

En résumé, cette troisième forme clinique que nous avons illustrée par deux observations de septicémies à Salmonella Typhi murium parait bien devoir être individualisée par l'importance de la splénomégalie accompagnée d'un hypersplénisme,

. qui est favorisée, tout au moins, pour l'observation I par le paludisme et la drépanocytose ;

. qui est une splénomégalie de type infectieux, "rate réservoir de germes", étant donné les constatations anatomo-pathologiques de l'observation II.

. pour laquelle, enfin, l'échec de la thérapeutique médicale a conduit à la splénectomie salvatrice;; un traitement médical plus intense ou plus spécifique aurait-il pu éviter la splénectomie ?

Nous reviendrons sur ce point au chapitre thérapeutique.

C H A P I T R E 3

ASPECTS THERAPEUTIQUES

En abordant le chapitre de la thérapeutique de ces septicémies à salmonelles observées au Gabon, il nous paraît utile de souligner d'emblée plusieurs points :

- l'existence de formes évolutives laisse prévoir les problèmes thérapeutiques propres à chacune d'elles,
- la fréquence des salmonelles chez les sujets drépanocytaires ou porteurs d'une parasitose oblige à tenir compte d'une façon systématique de ces associations,
- la résistance aux antibiotiques usuels doit être expliquée.

o

o o

I - LES MOYENS THERAPEUTIQUES

A - L'ANTIBIOTHERAPIE.

Elle a posé un problème essentiel au début de l'épidémie à salmonelles.

Classiquement :

Les bacilles typhiques et paratyphiques A ou B et les autres salmonelles sont sensibles "in vitro" à une gamme étendue d'antibiotiques qui sont essentiellement :

- le Chloramphénicol et son dérivé le Thiamphénicol,
- les Tetracyclines,
- les Ampicillines,
- les Aminosides,
- les Polymyxines.

"In vivo" sont considérés comme seuls actifs les antibiotiques ayant une concentration lymphatique élevée, c'est-à-dire :

- le Chloramphénicol et le Thiamphénicol,
- l'Ampicilline.

Si ces notions sont admises, il est logique de considérer qu'il est utile d'attendre le résultat de l'hémoculture pour commencer le traitement si le diagnostic clinique de septicémies à salmonelles est fortement suspecté.

Or, pour nos malades, les antibiogrammes ont révélé que Salmonella Typhi murium est peu sensible à ces antibiotiques. Il existe donc une résistance.

Mécanisme d'acquisition de l'antibiorésistance :

. Hypothèse.

Le phénomène de résistance est apparu beaucoup trop fréquent pour que son acquisition soit considérée comme accidentelle, c'est-à-dire due à un mécanisme de mutation. L'hypothèse d'un mécanisme de transfert nous a semblé plus satisfaisante ; un tel mécanisme a été postulé vers 1960 par des bactériologistes japonais (OCHIAI et AKIBA (1) cité par LAFAIX et Collaborateurs (74).

Pour expliquer l'apparition d'une résistance à plusieurs antibiotiques de souches de Eschérichia coli et de Shigella, de même que la disparition de cette résistance chez d'autres souches, AKUBADESO et Col. (96 et 97), ANDERSON et Col (4, 5,6, 7) ont également abordé ce sujet.

Des études en microscopie électronique ont confirmé ce mécanisme. Les bacilles gram négatifs (surtout entérobactéries) sont résistants aux antibiotiques parce qu'ils comportent une sorte de "micro-chromosome" appelé plasmide constitué d'ADN, comme le chromosome de ces bactéries et possédant comme lui des propriétés génétiques ; le plasmide peut en effet se répliquer ; il confère à la bactérie des propriétés particulières, (résistance), il peut se transférer de bactérie à bactérie ; il peut ainsi aboutir à "de véritables épidémies à l'intérieur du monde bactérien" (BOUANCHAUD (21)). La réplication et le transfert des facteurs de résistance sont extrêmement complexes. Les antibiotiques concernés peuvent être :

- Ampicilline,
- Streptomycine,
- Kanamycine,
- Gentamycine,
- Chloramphenicol,
- Tetracycline,
- Sulfamides.

Cette résistance est caractérisée par les symboles A, S, K, C, T, Su.

Un exemple de ces résistances est donné par le tableau ci-dessous.

ANTIBIOTYPES des SALMONELLA responsables des épidémies en FRANCE entre 1963 et 1968 (D'après D.H. BOUANCHAUD)

S. orianenbourg :
(1963-1968, 71 Souches)

A S K C T Su , S K C T Su.
A S.
divers.

S. derby :
(1963-1964, 30 Souches)

A S K T Su.
A S T Su.
A.

S. panama :
(1965-1968, 327 Souches)

A K T , A T , A , K , T.
A S K C T.
divers.

Un antibiotique donné peut d'ailleurs être déterminé par plusieurs facteurs indépendants ou bien par un seul facteur responsable d'une résistance multiple.

Divers auteurs ont signalé cette antibiorésistance des salmonelles :

. En France : BOUANCHAUD (21) a étudié les épidémies de salmonelloses de 1963 à 1968 (voir tableau ci-dessus).

. En Suisse : MODDE et RIEPL (90) ont rapporté l'étude de 29 souches résistantes au CHLORAMPHENICOL, 37 souches résistantes aux TETRACYCLINES, 5 souches résistantes au CHLORAMPHENICOL et aux TETRACYCLINES parmi 300 souches de salmonelles.

. En Angleterre : MOOREHOUSE (91) décrit ce caractère de résistance transférable chez les entéro-bactéries.

. Au Viet-Nam : NEYRUEY et Col. (88) ont observé 41 cas de souches résistantes au CHLORAMPHENICOL, 4 au CHLORAMPHENICOL et à l'AMPICILLINE, sur 52 cas de fièvre typhoïde soignés à l'Hôpital GRALL de Saïgon. Ces auteurs signalent que le Viet-Nam vient au troisième rang des pays où existent de tels cas de résistance (après le Mexique et l'Etat de Kérala en Inde).

. En Afrique : LAFAIX et Col. (74) ont mis en évidence une résistance extra-chromosomique transférable à Eschérichia-Coli K 12 de salmonelles Stanleyville, mais ces auteurs n'ont pu dire quelle (s) bactérie (s) avai (ent) pu transférer le caractère de résistance à ces souches de salmonelles. MALESIEUX (83) signale la survenue d'une résistance de ces mêmes salmonelles à CHLORAMPHENICOL de même qu'un cas unique de résistance secondaire à COLIMYCINE et KANAMYCINE de S. Stanleyville au cours d'une épidémie ayant sévi à Yaoundé (Cameroun).

. Aux Etats Unis : CHERUBIN et Col. (31, 93) étudient depuis plusieurs années ce caractère de résistance apparu au nord-est du pays.

Circonstances d'apparition du caractère de résistance :

. Les données de la littérature.

Ce caractère de résistance serait apparu il y a une quinzaine d'années et correspondrait à des circonstances bien particulières.

- tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que des bactéries porteuses de facteurs de résistance sont de plus en plus nombreuses depuis la période ou l'industrie thérapeutique a commencé à déverser sur le monde entier des quantités énormes d'AB et où la consommation de ces produits est devenue un phénomène social. L'usage abusif des AB serait responsable de la sélection de souches plus particulièrement résistantes, pathogènes ou non et capables de transférer ce caractère à des bactéries de même espèce, voire à des bactéries d'une autre espèce aboutissant ainsi à une inefficacité thérapeutique comparable à celle que nous avons pu observer au cours de ces épidémies à Salmonelles à Libreville.

- Ainsi, BOUANCHAUD (21) rapporte qu'aux U.S.A. (où l'anti-bio-supplémentation alimentaire du bétail est importante en particulier) une étude portant sur 1251 cas de Salmonelloses animales a montré que 267 souches (soit 21 %) pouvaient transférer leur résistance.

.Cet auteur cite d'autres chiffres tout aussi frappants concernant ce problème dans divers autres pays et souligne que dans les régions où l'entassement des citadins et l'usage des antibiotiques sont inexistants, la situation est tout à fait différente :

à peine 1 % des coliformes isolés dans les selles des sujets appartenant à une communauté très primitive de Bornéo - n'ayant donc pratiquement pas eu de contact avec les antibiotiques - peuvent transférer leur résistance.

BOUANCHAUD (21) conclut que ce pourcentage devait être le reflet de la situation avant l'ère des antibiotiques et qu'ainsi en moins de 30 ans le pourcentage d'Eschérichia-Coli porteurs de facteurs de résistance était passé de 0, 5 %/1 % à 50 %/100 % ! (il y aurait cependant certains facteurs qui interviendraient pour limiter une évolution aussi néfaste).

Nos constatations :

Au début de notre séjour au Gabon, nous sommes restés stupéfaits devant les quantités incroyables d'antibiotiques qui pouvaient être utilisées (à plus ou moins bon escient en vérité) compte tenu de la situation sociale et économique du pays !

L'antibio-résistance des Salmonelles observée au Gabon pourrait donc correspondre au phénomène auquel nous venons de faire allusion.

B - LA CORTICOTHERAPIE.

Les avantages et les inconvénients :

Elle a une action anti-toxique qui lui permet de neutraliser l'endotoxine typhoïdique, une action anti-inflammatoire, qui, en effondrant les barrières, permet une meilleure action des antibiotiques sur les germes en cause, mais à condition que ces germes soient très sensibles aux antibiotiques.

Elle apporte donc une amélioration spectaculaire de l'état général des malades souvent très altéré : l'apyrexie est ainsi obtenue de façon plus rapide. Elle permet évidemment de lutter contre un épisode neuro-émépholitique grave, ou un choc cardio-vasculaire consécutif à une perforation, une hémorragie, une réaction de lyse.

Traditionnellement, la corticothérapie n'est utilisée que dans le cas de choc ou de formes émépholitiques graves : DESTAING et Col.(43) en Algérie, ont administré d'emblée et à doses fortes des corticoïdes aux malades présentant des fièvres typhoïdes graves, compliquées de méningites par exemple. Mais les auteurs restent très prudents quant à la corticothérapie.

Nous devons garder à l'esprit, il est vrai, qu'il s'agit d'une thérapeutique non dépourvue de danger : si les germes sont peu sensibles aux antibiotiques, elle devient dangereuse à cause de son pouvoir de diffusion.

Elle augmente les risques :

- de perforations (qu'elle peut d'ailleurs masquer de même qu'elle peut masquer d'autres complications) ;

- des rechutes : elle empêche l'installation d'une bonne immunité par son pouvoir immuno-dépresseur bien connu ;

- de survenue ou d'aggravation d'un syndrome de C.I.V.D. par le blocage qu'elle exerce sur le système réticulo-histiocytaire.

Produits utilisés - Modalités d'administration et posologie :

Selon les diverses indications, sont utilisées :

- méthyl prednisolone per os, posologie faible de courte durée (10 à 12 jours) ;

- hydrocortisone par voie parentérale à doses massives et de très brève durée (1 à 2 jours).

La surveillance habituelle ayant été évidemment respectée au cours de tel traitement (régime sans sel, surveillance tensionnelle, apport de potassium).

. C - LA REANIMATION,

outre par les corticoïdes, est assurée par :
- des transfusions de sang,
- par des perfusions de sérum glucosé ou salé.

D - LES AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES.

Anticoagulants, thrombolytiques, inhibiteurs de la plasmine :

En cas de syndrome hémorragique lié à une C.I.V.D., le seul apport de sang, même massif, a fort peu de chances d'arrêter une hémorragie importante : celle-ci est, en effet, le résultat d'un déficit en facteurs plasmatiques et cellulaire qui sont utilisés par la formation de thrombi ou qui sont stockés dans le système réticulo-histiocytaire en vue de leur élimination.

De plus, se greffe sur ce processus, une activité fibrindytique réactionnelle qui ne fait qu'aggraver l'hémorragie.

La thérapeutique substitutive seule ne ferait donc qu'aggraver ces processus et ne doit donc intervenir que lorsque le cercle vicieux du processus coagulation-lyse est rompu, les anticoagulants, les thrombolytiques, les inhibiteurs, de la plasmine sont à la base du traitement et les contrôles biologiques doivent être extrêmement fidèles et répétés.

Or, ces conditions n'ont jamais pu être remplies en C.H.L., et nous n'avons pu faire bénéficier nos malades que :

- rarement d'une héparinothérapie (avec des contrôles biologiques des plus rudimentaires, ...).

- d'une thérapeutique substitutive à base de sang frais. La transfusion de sang déplasmatisé de fibrinogène ou de plaquettes restent une utopie au Gabon !

La chirurgie :

Elle est exceptionnellement utilisée au cours de telles affections. Néanmoins, nous avons retrouvé dans la littérature, plusieurs cas de splénectomie faite dans le but de supprimer une rate bourrée d'abcès à Salmonelles qu'un traitement Médical s'avère incapable de stériliser.

L'auto-vaccin :

Il s'agit là, d'une tentative thérapeutique tout-à-fait propre à notre étude, imaginée par CLUZET, médecin biologiste du C.H.L.

Le but :

Stimuler les défenses cellulaires afin de rompre l'équilibre existant entre germe et cellules au profit de celle-ci.

Les germes tués de l'auto-vaccin seraient phagocytés aussi bien par les polynucléaires que par les macrophages qui semblent constituer un premier maillon de la chaine des défenses immunitaires (ils transmettent l'information aux hymphocytes) ; la rupture de l'équilibre serait due à cette agression antigénique mais aussi peut-être à une "agression endotoxinique qui provoquerait une exaltation de la cellule et de son pouvoir macrophagique.

Préparation de l'auto-vaccin :

Il a été mis au point par CLUZET à partir de 3 souches du même germe Typhi murium, souches non lysotypées.

Il n'utilise ni formol, ni chaleur ; c'est un vaccin à l'alcool à 95°C, tenu à l'obscurité pendant 48 heures, de même type que l'auto-vaccin utilisé contre le staphylocoque.

Mode d'administration, posologie :

Voie	: sous-cutanée,
Rythme des injections	: un jour sur deux,
Dose	: 1/4 de ml le premier jour, dose augmentée de 1/4 de ml à chaque nouvelle injection,
Au total	: 7 injections environ.

II - LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

A - Le schéma thérapeutique classique des septicémies à salmonelles comporte une antibiothérapie, élément essentiel du traitement, une réanimation, des règles hygiéno-diététiques.

L'ANTIBIOTHERAPIE.

- Choix de l'antibiothérapie :

Au début de l'épidémie, en Octobre 1971, les malades suspects de présenter une septicémie à salmonelles ont été d'emblée traitées par AMPICILLINE ou CHLORAMPHENICOL. Or, pour LABEGORRE et collaborateurs (73), force fût de constater que le tableau clinique présenté par ces malades est resté inchangé après plusieurs jours de traitements, cette inefficacité thérapeutique ayant même amené les auteurs précédents à douter du diagnostic. Cependant, le laboratoire est venu apporter une explication à ces constatations :

- affirmant par l'hémoculture la responsabilité des salmonelles ;

- confirmant l'inefficacité thérapeutique grâce à l'antibiogramme qui a mis en évidence l'existence d'une résistance quasi constante des souches aux antibiotiques prescrits.

Cette résistance a été essentiellement le fait de salmonelles Typhi murium, Salmonella Enteridis et Salmonella Montevideo. Salmonella Typhi s'est avéré sensible à la plupart des antibiotiques habituels.

La résistance s'est manifestée en général pour :

. le CHLORAMPHENICOL et le THIAMPHENICOL,
. les TETRACYCLINES,
. l'AMPICILLINE,
. l'association TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOL.

Hémo-cultures Positives		souches résistantes à 1 ou +ieurs Antibiotiques	dont: (antibiogramme)			
			AMPICILLINE	CHLORAMPHENICOL THIAMPHENICOL	TÉTRACYCLINES	TRIMETHOPRIME SULFAMETOXAZONE
54	Salmonella TYPHI MURIUM	33	24	21	33	25
2	Salmonella EUTÉRITIDIS	1	0	1	1	1
1	Salmonella MONTÉVIDÉO	0	0	0	0	0
2	Salmonella TYPHI	0	0	0	0	0
1	Salmonella PARATYPHI-B	0	0	0	0	0
60	TOTAL	34	24	22	34	26

TABLEAU I

Les seuls antibiotiques qui sont demeurés constamment efficaces ont été :

. la GENTAMYCINE,
. la COLIMYCINE,
. la KANAMYCINE.

Ces malades ont donc été traités par GENTAMYCINE.

En ce qui concerne les 60 autres malades (dont nous avons nous-mêmes établi les dossiers), nous avons pu dénombrer 34 cas de résistance à l'un ou plusieurs antibiotiques. Nous avons établi un tableau (tableau I) résumant les constatations concernant ce deuxième groupe de 60 malades, qui tient compte de :

- la répartition des différentes souches résistantes,
- l'étude des résistances aux différents antibiotiques habituellement actifs dans le traitement des septicémies à salmonelles.

La résistance a donc été moins constante que pour les souches responsables des cas de septicémies enregistrées pendant la première période de cette étude. Cette résistance s'est manifestée pour Salmonella Typhi murium, une seule souche de Salmonella Enteretidis a présenté une résistance, les autres souches de salmonelles (Montevideo, Typhi et Paratyphi B) sont restées sensibles aux antibiotiques habituels.

Nous avons pu constater que les souches présentant une résistance globale ou sélective (à l'ampicilline, au chloramphénicol et au thiamphénicol, aux tétracyclines, à l'association trimethoprine/sulfamethoxazone) sont restées en outre sensibles à FURAZOLIDONE, NEOMYCINE, NEGRAM (qui n'ont qu'un intérêt limité aux complications locales intestinales puisqu'ils ne passent pas la barrière digestive).

		AMPICILLINE	CHLORAMPHENICOL	GENTAMYCINE ou COLIMYCINE	TRIMÉTHOPRIME SULFAMÉTOXAZONE
APYREXIE OBTENUE en :	1 Semaine :			1	
	2 Semaines :	3	2	12	
	3 Semaines :			6	1
	4 Semaines :		1	8	2
	Plus :	5	5	12	
DÉCÈS :				2	

TABLEAU III

L'antibiothérapie a donc été choisie en fonction des données de l'antibiogramme, mais aussi en fonction des stocks d'antibiotiques disponibles. A l'hôpital, nous avons utilisé, selon le cas, le CHLORAMPHENICOL ou son dérivé, le THIAMPHENICOL, l'AMPICILLINE, la GENTAMICINE, la COLIMYCINE, l'association TRIMETHOPRINE-SULFAMETHOXAZONE.

Néanmoins, nous avons préconisé de préférence l'emploi de la GENTAMICINE. Car, en dehors de l'existence d'une résistance des salmonelles objectivée par l'antibiogramme et attribuée à un mécanisme de transfert, l'évolution traînante de ces affections à salmonelles a déjà été soulignée par de nombreux auteurs qui considèrent alors qu'il s'agit d'une résistance tout-à-fait particulière des bacilles malgré leur sensibilité in vitro aux antibiotiques prescrits (GUERINEAU et collaborateurs (60), BERTRAND et collaborateurs (17)).

La GENTAMICINE, très souvent utilisée au cours de la première période de l'épidémie par LABEGORRE et collaborateurs (73), a généralement été efficace.

Cet argument ajouté à celui d'une toxicité supérieure de la COLIMYCINE et de la KANAMYCINE explique notre choix.

- Modalités d'Administration et Posologie :

. *Voie d'introduction* :

La GENTAMICINE et la COLIMYCINE ont été utilisés par voie intra-veineuse dans les flacons de perfusion au début de l'affection, puis par voie intra-musculaire par la suite.

L'AMPICILLINE, le CHLORAMPHENICOL ont été administrés également par voie parentérale au début de l'affection du fait des troubles digestifs interdisant la voie orale, celle-ci n'étant utilisée qu'après l'amendement des signes digestifs.

		1e JOUR	2e JOUR	3e JOUR	4e JOUR
AMPICILLINE	ENFANT	20 mg/kg	30 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
	ADULTE	0,5 g	1 g	1,5 g	3 g
CHLORAMPHENICOL	ENFANT	10 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg	40 mg/kg
	ADULTE	0,5 g	1 g	1,5 g	2 g
GENTAMYCINE	ENFANT	1 mg/kg	1,5 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg
	ADULTE	1 mg/kg	1,5 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg
KANAMYCINE	ENFANT	2 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
	ADULTE	2 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
COLIMYCINE	ENFANT	10.000 u./kg	20.000 u./kg	30.000 u./kg	50.000 u./kg
	ADULTE	10.000 u./kg	20.000 u./kg	30.000 u./kg	50.000 u./kg

TABLEAU II

. *Posologie* :

Nous avons respecté autant que possible la règle fondamc. qui exige des doses initiales faibles afin d'éviter la survenu d'une réaction de type.

La posologie a donc été progressive ; nous l'avons résumé pour les différents produits dans le tableau II.

Il convient cependant de préciser qu'un certain nombre de sujets ont reçu d'emblée la dose maximale quotidienne du fait qu'avant leur entrée dans le service, ces malades avaient été soignés dans les dispensaires de village, où une antibiothérapi est habituellement administrée de façon presque systématique lorsqu'existe une hyperthermie qui n'a pas régressé sous QUININ Nous n'avons cependant jamais observé chez ces sujets de table de choc infectieux. Par contre, nous avons signalé la survenue d'un tel accident chez une jeune femme à la suite d'une erreur thérapeutique....

- Résultats et durée du traitement :

. *Résultats* :

En tenant compte des données de l'antibiogramme et des po sibilités d'approvisionnement en antibiotiques de l'hôpital, n avons traité :

- 8 malades par AMPICILLINE,
- 8 malades par CHLORAMPHENICOL (ou THIAMPHENICOL),
- 41 malades par GENTAMICINE (ou COLIMYCINE en cas d'épui- sement de la GENTAMICINE),
- 3 malades par l'association TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXA%

L'apyrexie a été obtenue en des délais variables ; les ré- sultats sont donnés dans le tableau III.

Nous voyons qu'en général, l'évolution a été traînante et nous ne pouvons pas parler d'une nette supériorité de l'un des antibiotiques.

Nous verrons que dans les formes particulièrement torpides, nous avons été amenés à tenter une thérapeutique complémentaire.

. *Durée du traitement* :

Elle a toujours été fixée d'après l'allure de la courbe thermique : l'arrêt des antibiotiques se situant après dix jours d'apyrexie totale.

Nous avons pu, en général, constater l'amendement de tous les signes un mois après le début de l'affection, hormis l'hépatomégalie et la splénomégalie qui ont été plus longues à regresser et l'état général qui est resté longtemps médiocre chez tous les malades.

- Surveillance du traitement :

Nous nous sommes efforcés de faire surveiller le plus étroitement possible chez nos malades, le pouls, la tension artérielle, la survenue éventuelle de troubles digestifs ou troubles de la conscience, afin de suspendre le traitement antibiotique au moindre signes d'alarme.

Nous avons répété les hémogrammes des malades traités par CHLORAMPHENICOL ; aucune anomalie n'a été relevée.

Du fait de la néphrotoxicité de la COLIMYCINE, de la GENTAMICINE, nous avons surveillé l'azotémie et l'apparition d'une éventuelle protéinurie ; nous n'avons cependant jamais noté d'anomalie de ces examens, même lorsque le traitement s'est prolongé plusieurs semaines (les cas de protéinurie relevés ont été, en général, notés dans les premiers jours de l'hospitalisation).

Quant aux effets audiotoxiques de la KANAMYCINE, nous n'avons pas eu l'occasion de les observer : le seul cas de surdité rapporté est survenu au décours de l'accès neuro-encéphalitique par choc infectieux dont nous avons parlé : cette surdité séquellaire n'a pu être attribuée à la toxicité de KANAMYCINE qui, en fait, n'a été prescrite à la malade que durant 36 heures. La surdité n'a d'ailleurs pas régressé après l'arrêt de l'antibiothérapie ni sous l'effet du traitement symptomatique ; sans doute, cette surdité doit-elle être considérée comme une séquelle de l'accès neuro-encéphalitique lui-même.

LA REANIMATION.

- Les petites transfusions :

ont été souvent utilisées ches ces malades anémiés (pour diverses raisons : drépanocytose, paludisme associés, hémolyse due à la septicémie). Les donneurs ont été généralement l'un des membres de la famille du malade.

- Les perfusions liquidiennes ; l'apport de sels :

ont été d'un précieux secours en début de traitement, afin de compenser les pertes hydro-électrolytiques dues aux troubles digestifs et à l'hyperthermie.

LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES.

L'état général de nos malades, très dégradé au début de la maladie, ne s'est amélioré que très progressivement et a nécessité :

- un repos absolu au lit durant toute l'hospitalisation,
- un régime diététique.

qui a comporté la suspension de l'alimentation orale tant qu'ont persisté les troubles digestifs ; les besoins caloriques ont été apportés par voie parentérale. Les apports vitaminiques (essentiellement du groupe B) n'ont pas été négligés. L'alimentation per os a été ensuite reprise progressivement très faiblement carnée, au début.

B - LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES PARTICULIERES.

LES COMPLICATIONS :

- Elles ont pu bénéficier bien souvent :

- d'un traitement à visée locale : cas des diarrhées et des stomatites,

- d'un traitement symptomatique : rééquilibration hydro-électrolytique, transfusion de sang frais, perfusions liquidiennes avec apport vitaminique (B, C, K), apport de fer, sédatifs centraux pour les cas où l'état général a été particulièrement effondré en raison d'une profonde déshydratation ou d'une déplétion sanguine.

- Les seules complications ayant exigé des soins plus spécifiques ont été les complications infectieuses :

. L'ostéo-arthrite de la hanche a exigé, outre des perfusions de KANAMYCINE de bonne diffusion tissulaire, une immobilisation plâtrée pelvi-pédieuse durant deux mois. La malade a cependant présenté comme séquelle après plusieurs mois d'hospitalisation, une subluxation de la hanche pour laquelle a été envisagée une intervention orthopédique.

. Les foyers de myosites : dans le cas de localisation unique au niveau du quadriceps, l'association GENTAMICINE-AMPICILLINE (permettant de couvrir une éventuelle surinfection à gram positif) a amené la guérison du foyer après incision de l'abcès. Par contre, dans le cas de localisations multiples, le traitement précédent n'a pas été suffisant ; c'est finalement la LINCOMYCINE qui a permis de stériliser tous les foyers : sans doute, s'agissait-il d'une myosite staphylococcique.

. Le cas de parotidite a été traité avec succès par GENTAMI CINE/AMPICILLINE ; dans les suites, a cependant été constaté une surdité.

. Le cas d'infection à Eschérichia coli a régressé sous un traitement banal.

. Quant au cas d'insuffisance rénale, nous avons signalé qu'il a évolué spontanément vers la guérison à l'arrivée de la malade à "Claude BERNARD", avant qu'elle ne subisse une épuration rénale.

- La corticothérapie, enfin, s'est imposée dans les formes compliquées de manifestations encéphalitiques, cardio-vasculaires (collapsus).

pour lesquelles nous avons bien entendu réservé la voie parentérale, des doses fortes et de courtes durées.

LES FORMES D'EVOLUTION TRAINANTES OU A RECHUTES :

Ce sont ces formes qui ont essentiellement fait discuter l'opportunité :

- d'une corticothérapie :

La persistance de clochers fébriles, parfois la survenue d'un nouvel épisode infectieux avec repositivité de l'hémoculture et (ou) de la coproculture témoignant d'une efficacité insuffisante de l'antibiothérapie, nous ont amené à poser l'indication presque systématique des corticoïdes pour ces formes selon le schéma suivant :

. voie orale,
. dose moyenne quotidienne : 1 mg à 1,5 mg/kg de poids en commençant par des doses faibles, en les augmentant progressivement jusqu'à atteindre la dose précédente ; le traitement étant ensuite réduit petit à petit jusqu'à son arrêt complet ; au total, durée moyenne du traitement : dix à douze jours.
. surveillance et précautions habituelles d'une telle thérapeutique.

L'antibiothérapie a été évidemment poursuivie durant ce traitement.

Les résultats : ils ont été appréciés sur l'allure de la courbe thermique et la reprise de l'état général ; l'apyrexie a été, en effet, obtenue généralement dans les trois jours qui ont suivi le début de la corticothérapie, et rares, ont été les cas où l'isothermie ne s'est pas maintenue ; l'antibiothérapie a pu être interrompue de manière définitive, quinze jours après l'arrêt des corticoïdes chez la plupart de nos malades.

- l'auto-vaccin a été discuté chez les malades pour lesquels l'association précédente n'a pas donné les résultats escomptés.

Nous avons tenté cette thérapeutique chez trois malades. Nous avons pu constater l'amendement des signes infectieux dans les huit jours qui ont suivi la première injection de l'auto-vaccin ! Mais, peut-être, ce cas a-t-il été fortuit

En effet, il est évident que cet essai reste du domaine de l'hypothèse car il ne peut être jugé sur trois seuls cas. Cependant, dans la mesure où une telle thérapeutique aurait été reconnue efficace de façon certaine, elle serait apparue beaucoup plus satisfaisante qu'une antibiothérapie au long cours,

. dont l'efficacité ne serait pas formelle si l'on garde à l'esprit l'article de GUERINEAU (60), signalant la résistance de certaines salmonelles aux antibiotiques malgré leur sensibilité in vitro ;

. les inconvénients sont bien connus : essentiellement celui de déséquilibrer une flore microbienne intestinale déjà gravement compromise par l'affection elle-même, celui non moins majeur, de sélectionner des germes polyrésistants et d'aboutir à des porteurs de germes chroniques susceptibles de disséminer la maladie.

LA FORME HEMORRAGIQUE A RELEVE D'UN TRAITEMENT PARTICULIER :

Devant la survenue d'hémorragies, même minimes, ou de signes biologiques tels qu'une chute des plaquettes ou du fibrinogène, notre préoccupation a été de juguler le saignement et de lutter contre un éventuel processus de coagulopathie de consommation. Nous savons que la base du traitement d'un tel syndrôme est l'HEPARINE. En fait, une seule de nos malades a bénéficié d'une héparinothérapie prudente administrée par voie intra-veineuse discontinue (première injection : 0,5 mg/kg de poids), associée à de petites transfusions prudentes de sang frais à défaut de sang déplasmatisé, de fibrinogène et de plaquettes.

La suspension de l'alimentation orale, la rééquilibration hydro-électrolytique et l'abstention de corticoïdes sont restées formelles.

Résultats : ils ont été jugés sur l'arrêt du processus hémorragique ; cependant, nous avons déjà signalé que la fillette n'a pu être surveillée ultérieurement car les parents l'ont emmenée au village "par évasion" dans les jours qui ont suivi.

LA FORME SPLENOMEGALIQUE A SEMBLE JUSTIFIER LA SPLENECTOMIE, du moins chez nos malades, alors que les divers essais thérapeutiques se sont soldés par des échecs successifs :

. échec de l'antibiothérapie et de la corticothérapie,

. échec de l'héparinothérapie.

Nous avons discuté dans le précédent chapitre l'indication chirurgicale dans le cas de Madame E... Pauline, puisque l'examen anatomo-pathologique de la pièce de splénectomie n'a pas prouvé l'existence de micro-abcès. Nous avons cependant conclu à l'opportunité d'une telle attitude du fait de l'association d'une bilharziose intestinale, d'une ascaridiose, d'une infection palustre chronique probable, enfin du trait drépanocytaire chez cette malade présentant une splénomégalie avec hypersplénisme.

Quant au cas du petit M... Joseph, il nous a semblé, nous l'avons dit, correspondre à l'observation rapportée par BOUVRY et NORDLINGER (24). Par mesure de prudence, l'antibiothérapie a été maintenue une quinzaine de jours après la splénectomie, le traumatisme opératoire pouvant en effet favoriser la reprise du processus.

Par la suite, la prise quotidienne de cette médication per os évite la réapparition des manifestations ostéo-articulaire : c'est la condition nécessaire et suffisante... Mais une telle prophylaxie est impossible au Gabon car le prix de revient est inaccessible pour la plupart des Gabonais. Quoiqu'il en soit, chez nos malades hospitalisés, le traitement s'est avéré tout aussi efficace que chez les autres drépano-cytaires. Dans certaines formes hyperalgiques, nous avons utilisé la phénothiazine injectable, traitement adjuvant préconisé par les auteurs précédents.

Quant à l'anémie, en général plus marquée chez ces sujets, elle a relevé de petites transfusions de sang frais ; mais il convient de souligner que nous avons été extrêmement prudents quant à l'usage de ces transfusions car l'expérience prouve qu'un remplissage intempestif favorise bien souvent l'hémolyse chez ces sujets qui supportent généralement très bien une déplètion sanguine même marquée.

- les parasitoses

Bien que leur traitement ait été très banal en général, nous abordons ici ce problème parce que nous avons pu constater certaines analogies entre nos observations et celles rapportées par certains auteurs :

. Les uns ont insisté sur la notion de mobilisation des anticorps lors de parasitoses : NEVES et collaborateurs (94) rapportent à ce propos l'existence de septicémies à salmonelles très prolongées chez des sujets porteurs de parasitoses telles une bilharziose, une maladie de Chagas, une cysticercose, une taenurose, une shigellose, une ankilostomiase, une ascaridiose. BASTIN et DUPONT (11) soulignent la grande fréquence des porteurs urinaires chroniques de salmonelles parallèlement à un portage de bilharzies.

Or, nous avons déjà insisté sur l'évolution souvent traînante de ces affections chez nos malades; de plus, lors d'accès palustres que nous avons traités selon le schéma habituel par quinine (injectable puis per os), nous avons assisté à plusieurs reprises à la rechute de l'accès, alors que nos malades étaient encore hospitalisés et donc soumis à une prophylaxie suffisante et continue (dose quotidienne de Nivaquine-moustiquaire); tout se passant comme si leurs défenses immunitaires doublement sollicitées par l'affection bactérienne et l'affection parasitoire étaient insuffisantes.

Outre ces accès palustres, nous avons également traité les diverses parasitoses intestinales dont les trois quarts de nos malades étaient porteurs. Le traitement a été très banal, à base de Alcopar, de Solaskil, de Mintézol pour les ascaris, les ankylostomes, parasites les plus fréquemment signalés. Le traitement émétinien de l'amibiase intestinale (retrouvée trois fois) a été remarquablement supporté (administré per os généralement et sous couvert d'une vitaminothérapie B_1).

. d'autres auteurs ont étudié plus précisément l'association bilharziose-salmonellose : OTTENS et collaborateurs (98) ont découvert que chez des sujets parasités par des bilharzies, les salmonelles ont la possibilité de pénétrer dans le coecum des parasites, de s'y multiplier et de tuer leur hôte, et de pouvoir ainsi être relarguées par la suite dans l'organisme des sujets, déterminant ainsi une affection chronique à salmonelles.

Compte-tenu de ces deux notions, la découverte d'oeufs de bilharzies dans les selles de nos malades nous a fait prescrire le traitement anti-bilharzien. A côté de l'Ambilhar, spécifique de l'affection, la dihydroémétine donne d'excellents résultats. Nous avons traité un bon nombre de nos malades avec ce produit à raison de 1 mg/Kg de poids par jour pendant dix jours, administré per os et associé à une vitaminothérapie B_1 .

L'observation qui suit nous a d'ailleurs semblé poser le problème de manière très nette et nous a conduit à penser que peut-être, le seul traitement antibilharzien serait susceptible d'entrainer l'éradication définitive d'un portage de salmonelles, responsables d'épisodes à rechute au cours de septicémies à salmonelles.

Observation de M... Séraphine, 10 ans :

- Antécédents : personnels : paludisme, tricocéphales.
  familiaux : deux frères décédés à 13 et 14 ans d'une "maladie de coeur".

- Histoire de la maladie : débute en Avril 1972 par un état fébrile qui fait hospitaliser la petite malade à l'hôpital de Libreville. Il s'agit d'une Septicémie à Typhi murium qui guérit sous le traitement habituel ; mais devant une image broncho-pulmonaire (cavité hydroaérique du poumon droit) n'ayant aucune tendance à régresser et des pics fébriles (malgré une négativation des hémocultures répétées) l'enfant est évacuée sur Claude Bernard dans le service du Professeur Vic Dupont.

Quatre mois et demi plus tard, Séraphine est rentrée à Libreville, guérie.

J. Lambrozo nous a envoyé l'observation suivante :

"A l'arrivée dans le service, le 9 août 1972, l'examen retrouve :

. une splénomégalie indolore,
. des râles bronchiques aux deux bases,
. une petite hernie ombilicale.

La biologie retrouve nombre d'anomalies :

. une opacité aérique à paroi mince du lobe supérieur droit et un élargissement du médiastin moyen qui semble être en rapport avec des adénopathies bilatérales - les images sont aussi nettes sur les tomographies.

Cet aspect est peu en faveur d'un kyste bronchogénique du fait de la localisation et de la minceur des parois.

. une accélération de la vitesse de sédimentation (108/121) avec une microcytose et une hyperéosinophilie.

. enfin, la fièvre a fait pratiquer des hémocultures qui sont revenues positives à Salmonella Typhi murium et le séro-diagnostic de Widal donne :

1/6400 à Salmonella Typhi O et X
1/3200 à Salmonella para B O

. le bilan hépatique retrouve une augmentation des phosphatases alcalins à 170 U.I. également une augmentation des gamma globulines à 25 %.

A ce stade, il faut noter aussi certains examens qui reviennent négatifs :

. bacilloscopie
. intradermoréaction
. anticorps antibilharziens
. électrophorèse de l'hémoglobine.

La persistance du germe dans le sang malgré un traitement correctement mené à Libreville ramène certaines interrogations ou élimine un déficit immunitaire, une résistance du germe aux antibiotiques et il reste la possibilité d'un foyer profond probablement vésiculaire et pouvant expliquer l'augmentation de volume du foie et une rétention biliaire incomplète.

Le Docteur Rueff consulté évoque plusieurs hypothèses :

. cholestase accompagnant certaines septicémies ;

. cholestase extra-hépatique d'un kyste du cholédoque ;
. hypertension portale (l'anémie hypochrome étant liée à un saignement digestif).

L'hospitalisation est donc décidée dans le service du Professeur Fauvert pour complément d'investigations :

. scintigraphie, le foie est augmenté de volume et homogène ;
. à la laparoscopie, hépatomégalie sans nodules avec de nombreuses formations jaunâtres soulevant un peu la surface du foie ;
. à la biopsie, on retrouve une fibrose portale discrète, une granulomatose intra-parenchymateuse et des pigments dans les espaces portes ressemblant à celui du paludisme ou des shistosomiases.

Parallèlement, l'enquête parasitologique fait évoquer une shistosomiase à Intercalatum car l'éosinophilie voisine aux alentours de 10 %.

On retrouve dans les selles shishosomia Intercalatum et l'immunologie bilharzienne est significative à 1/200.

La malade est hospitalisée dans le service du Professeur Gentilini pour le traitement de cette bilhariose à Shistosomia Intercalatum. Le traitement est à base d'Ambilhar à la dose d'un comprimé et demi pendant sept jours.

Après traitement, Séraphine est réhospitalisée dans le service soit le 15 décembre 1972 en parfait état clinique. Seules anomalies :

. cardiomégalie avec souffle systolique 1/6 au troisième espace intercostal. Le Docteur Witchitz évoque une cardiomyopathie obstructive ; on demande un carotidogramme.

. persistance des phosphatases alcalines à 120 U.I. mais sans incidence pratique puisqu'on ne retrouve plus d'oeufs de bilharzies dans les selles.

. Quant à l'hypothèse de kyste bronchogénique, elle ne repose plus sur des arguments valables car après une nouvelle série des tomographies, l'image bulleuse du sommet droit a régressé pour laisser la place à une petite plage de sclérose, et les opacités paratrachéales sont certainement d'origine vasculaire.

Il est à noter que depuis le traitement de la bilharziose, la malade est apyrétique et sa vitesse de sédimentation s'est normalisée.

Sortie de la malade le 23 décembre 1972.

Au total : Bilharziose à Shistosomia intercalatum (enfant vivant au Gabon) ;

Cardiomégalie avec souffle systolique ;

Image bulleuse du poumon droit spontanément régressive".

- Commentaires :

Lorsque nous avons reçu cette observation très détaillée de J. Lambrozo, nous étions déjà très sensibilisés au problème de l'association bilharziose/salmonellose en raison de sa grande fréquence constatée chez nos malades ; du fait aussi que nous avions déjà lu les articles concernant les travaux de OTTENS et collaborateurs (98).

L'observation de la petite M. Séraphine nous est ainsi apparue constituer un exemple démonstratif de ce que ces auteurs ont énoncé :

- septicémie à salmonelles d'évolution torpide, avec décharges bactériémiques intermittentes malgré un traitement correctement conduit ;

- coexistence d'une Schistosomiase intestinale semblant constituer le facteur d'entretien de la maladie bactérienne. Le traitement spécifique de celle-ci n'a pas réussi à éradiquer définitivement les foyers de germes tant que la parasitose n'a pas été traitée. Alors que, après l'administration d'Ambilhar, la petite malade débarrasée de ses parasites est devenue apyrétique et les hémocultures se sont négativées définitivement.

C O N C L U S I O N S

Les salmonelloses occupent une place importante dans la pathologie infectieuse observée au Gabon, sans doute par suite de conditions climatiques et d'habitat.

C'est essentiellement sous l'aspect de septicémies à salmonelles que se révèle cette pathologie. Les hémocultures nous ont montré 102 fois sur 120 la présence de Salmonella Typhi murium et 7 fois seulement Salmonella Typhi et Salmonella Paratyphi B.

La grande fréquence des associations morbides, congénitales comme la drépanocytose, ou acquise comme les parasitoses telle la bilhariose, et le paludisme donne une note particulière à cette pathologie, aggravant la septicémie, prolongeant la durée de l'affection.

Nos observations nous permettent d'individualiser trois formes cliniques.

La forme classique (112 fois sur 120) est celle décrite dans nos régions tempérées : la splénomégalie, probablement liée en partie aux affections chroniques associées y est volontiers fréquente et importante.

La forme hémorragique (6 fois sur 120) peut laisser supposer l'existence d'une coagulation intra-vasculaire.

La forme splénomégalie avec hypersplénisme et résistance thérapeutique a été observée deux fois.

Classique est la thérapeutique de ces septicémies à salmonelles et capitale est la réanimation chez ces malades souvent dénubris :

- la résistance thérapeutique est un écueil du traitement :

. soit, par le fait d'une résistance acquise aux antibiotiques chez ces malades qui en ont souvent reçu ;

. soit, par le fait des associations morbides pouvant rendre compte de certaines formes traînantes ou à rechutes.

. soit, par le fait de la splénomégalie réservoir éventuel de salmonelles pouvant conduire à la splénectomie.

- l'hypothèse d'une coagulation intra-vasculaire doit faire discuter l'Héparine dans la forme hémorragique.

Le Président de la Thèse,

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 4 juin 1974

Le Doyen,

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'Hippocrate, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

Faculté de Médecine de DIJON

B I B L I O G R A P H I E

1 - AKIBA T., KOYAMA K., ISHIKI Y., KIMURA S., FUKUSHIMA T.,
"On the mechanism of the development of multiple-drug-resistant clones of shigella".
Jap. J. Microbiol. : 4, 219, 1960.

2 - ALAOUI A., SOUSSI M. C., ALAMI T., BENYAHIA D.
"Les salmonelloses. Revue de 18 localisations inhabituelles".
Maroc med. : 50, 742-744, 1970.

3 - ALLEN N., NOMANBHOY Y., GREEN D., DUNEA G.
"Typhoid fever with consumption coagulopathy".
J. amer. med. Ass. : 208, 689-690, 1969.

4 - ANDERSON E. S.
"Drug resistance in Salmonella typhi murium and its implications".
Brit. med. J. : 3, 333-339, 1968.

5 - ANDERSON E. S. and LEWIS M. J.
"Characterization of a transfer factor associated with drug resistance in Salmonella typhi murium".
Nature : 208, 843-849, 1965.

6 - ANDERSON E. S. and SMITH H. R.
"Salmonella typhi resistant to Chloramphenicol".
Brit. med. J. : 3, 306-307, 1972

7 - ANDERSON E. S. and SMITH H. R.
"Chloramphenicol resistance in the typhoid bacillus".
Brit. med. J. : 3, 329-331, 1972.

8 - ANDRIEU G., ARMENGAUD M., ROQUES C., CASTANY R.,
"A propos d'une observation d'anévrisme à Salmonella Brandebourg".
Revue med. Toulouse : 6, 137-141, 1970.

9 - AXON A. T. R., POOLE D.
"Salmonellosis presenting with cholera-like diarrhea".
Lancet : i, 745-746, 1973.

10 - BALDWIN R. A.
"The development of transferable drug resistance in Salmonella and its public health implications".
J. amer. vet. Ass. : 157, 1841-1853, 1970.

11 - BASTIN R., DUPONT B.
"Porteurs de salmonelles".
Rev. Prat. : 22, 3713-3724, 1972.

12 - BAUMANN H.
"Bezirksärztliche Orientierung über Salmonellen-Probleme".
Schweiz. Rundschau Med. : 59, 1392-1394, 1970

13 - BEN OSMAN F., EL BAHRI L.
"Contribution à l'étude du réservoir animal de Salmonella. Enquête chez les chiens de différentes régions de Tunisie".
Arch. Inst. Pasteur, Tunis : 47, 201-207, 1970.

14 - BERNARD J. G.
"Endotoxines bactériennes et lésions du système vasculaire".
Rev. Immunol. : 28, 251-264, 1964.

15 - BERNARD J. G., MIGNE J., PICARD P.
"Le capillaire et sa pathologie".
R. Lepine édit. - Paris - 1968.

16 - BERTOYE A.
"Les salmonelloses".
J. Med. Lyon : n° spécial, 1955-1961, 1968.

17 - BERTRAND J. L., BRUNEL D., CRET J., BERTOYE A.
"Les manifestations extra-digestives des Salmonelloses".
Lyon méd. : 225, n° spécial, 39-47, 1972.

18 - BIEB B., DELESTRAS M., FRICOT R., BENSRIMON P.
"A propos d'une péricardite dans un contexte de salmonellose mineure".
Grenoble Med. Chir. : 1, 3, 63-72, 1969.

19 - BLACK P. H., KUNZ L. J., SWARTZ M. N.
"Salmonellosis. A review of some unusual aspects".
New Engl. J. Med. : 26, 811-817, 864-870, 921-927, 1960.

20 - BORYSIEWICZ J., WYSCKOWSKI J., BILINSKA M.
"Salmonella typhi murium przyczyna drzemiacego zakazenia w przebiegu limfatycznego miesaka Siateczki u4-letniego Chlopca".
Pol. Tyg. Lek. : 25, 941-942, 1970.

21 - BOUANCHAUD D. H.
"Aspects écologiques et épidémiologiques de la résistance transférable aux antibiotiques chez les bactéries".
Gaz. méd. France : 79, 7647-7652, 1972.

22 - BOUQUIER J. J.
"Septicémie à salmonella typhi murium chez l'enfant. Localisation ostéo-articulaire révélatrice".
Rev. Méd. Limoges : 3, 113-119, 1972.

23 - BOURREL P., GRUET M., PLASSART H., PICARD B., LABORDE J.
"Ostéomyélites à salmonelles et drépanocytose. A propos de neuf observations".
Méd. trop. : 30, 785-792, 1970.

24 - BOUVRY M., NORDLINGER B.
"Abcès de la rate à salmonelles chez un thalassémique".
Press. méd. : 3, 206, 1974.

25 - BOUYEL Cl.
"Traitement des crises douloureuses osseuses de la drépanocytose par un vaso-dilatateur artériolaire".
Ann. Soc. belge Méd. trop. : 48, 597-606, 1968.

26 - BOYER H. (Melle).
"Contribution à l'étude des salmonelloses du nourrisson et de l'enfant. A propos de 81 observations à l'exclusion de la fièvre typhoïde et des paratyphoïdes A, B, C, essentiellement Panama et Typhi murium".
Thèse méd. Paris, 1972, n° 62.

27 - BRAN J. L.
"Skin infection due to Salmonella enteritidis".
N. Y. St. J. Med. : 73, 1118-1119, 1973.

28 - CASTEL Y., ROCHE J., TOUDIC L., BENARDEAU M.
"Méningites purulentes à Salmonella Panama. A propos de cinq observations".
Arch. franç. Pédiat. : 28, 789, 1971.

29 - CHADWICK P., GROUES J. T., NAYLOR G. R. E.
"Intermittent urinary carrier of Salmonella Typhi".
Lancet : 1, 344-345, 1954.

30 - CHAPTAL J., JEAN R., DOSSA D. (Mme), KESH (Melle).
"Les infections à Salmonelles Typhi murium du nourrisson. A propos d'une épidémie de quatre vingt sept cas. Etude de l'action du tiophénicol".
Gaz. méd. France : 6, 25-33, 1965.

31 - CHERUBIN C. E., SZMUNESS M., WINTER J.
"Antibiotic resistance of Salmonella in northeastern United States 1970".
N. Y. St. J. Med. : 72, 369-372, 1972.

32 - CHERUBIN C. E., WINTER J.
"Salmonella Infection with multiple serotypes".
Amer. J. Med. Sci. : 260, 34-40, 1970.

33 - CLEMENT R., GERBEAUX J., SALET J., CHAVELET F.
"Péricardite suppurée et pleurésie à bacille d'Aertricke (Salmonella Typhi murium) chez un nourrisson. Guérison par la streptomycine".
Sem. Hôp. Paris : 25, 1242, 1949.

34 - COCKSHAT W. P., WEAVER E. J. M.
"Primary tropical splenic abscess : a misnomer".
Brit. J. Surg. : 49, 65-69, 1962.

35 - COIGNET J., TAMALET J., PONS M., PASSERON P., CHAPOY P.
"Deux cas de méningites néo-natales à "Salmonella Panama".
Marseille Méd. : 108, 63-66, 1971.

36 - CONSTANT E., GREEN R. L., WAGNER D. K.
"Salmonella osteomyelitis of both hands and the hand-foot syndrome'
Arch. Surg. : 102, 148-151, 1971.

37 - COTTEREAU Ph.
"Les salmonelloses des animaux domestiques".
Bull. Soc. Sci. vét. Lyon : 68, 583-594, 1966.

38 - CURRERI P. W., COLLIER J. A., McVAUGH H.
"Subphrenic abscess secondary to salmonellosis".
Arch. Surg. : 95, 189-192, 1967.

39 - DELAUNAY A., BOQUET P., LEBRUN J., LE HOULT Y., DELAUNAY M.
"Le mode d'action des endotoxines. Les troubles vaso-moteurs chez les animaux intoxiqués et leurs conséquences".
J. Physiol. Paris : 40, 89-110, 1948.

40 - DEMARCHI J., ALAOUI A., TAALA M., LAMARTI T., KHOUDARRI Y.
"Etude de la sensibilité aux antibiotiques de quelques salmonelles isolées au Laboratoire du C. H. U. de Rabat".
Bull. Inst. nat. hyg. : 1, 15-21, 1972.

41 - DEMUTH W. E. Jr., McCONAGHIE R. J.
"Salmonella infection in ruptured aortic anevrysm".
Arch. Surg. : 95, 193, 1970.

42 - DESHAYES P., HUMBERT J., SIMONIN J. L.
"A propos d'une observation de spondylodiscite typhique".
Rev. Rhum. : 37, 396-400, 1970.

43 - DESTAING F., AIT KHALED A., GRANGAUD J. P., OULD-ROUIS B., BOUGUERMOUTH A., HALMADJI-LAGISCADE R. M.
"La fièvre thyphoïde à Alger - A propos de 500 cas".
Vie med. : 47, 751, 1966.

44 - DORAISWAMI S., FRIEDMAN S. A., KAGAN A., GLADSTONE J. L.
"Salmonella endocarditis complicated by a myocardial abscess".
Amer. J. Cardiol. : 26, 102-105, 1970.

45 - DOSEN M., BUMBASIREVIC Z., KRAJCINOVIC J.
"Ostéite paratyphique due au Salmonella cholerae suis Kunzendorf".
Rev. Chir. ortop. : 57, Suppl. 1, 268-272, 1971.

46 - DOURY P.
Ostéo-arthrite et ostéite à foyers multiples au cours d'une septicémie à Salmonella Reading compliquant une thalasso-drépanocytos
Rev. Rhum. : 37, 359-366, 1970.

47 - DUPONT A., THIAMDRUP E.
"Néo-natal meningitis : investigations of sources and infections".
Danish med. Bull. : 3, 6-14, 1956.

48 - FAIERMAN D., ROSS F. A., SECKLER S. G.
"Typhoïd fever complicated by hepatitis, nephritis and thrombocytopenia".
J. A. M. A. : 221, 60-61, 1972.

49 - FANDRE M., DROPSY G., GERMAIN P., DEVILLE J.
"Les salmonelloses".
Nord-Est méd. : 2, 247-270, 1971.

50 - FARID Z., BASSILY S., KENT D. C.
"Chronic urinary Salmonella carriers with intermittent bacteriema".
J. trop. med. Hyg. : 73, 153-156, 1970.

51 - FAVRE-GILLY J.
"Les troubles de la coagulation sanguine".
Journées Lyonnaises de médecine 1972.

52 - FRANKEL A., ASHIKARI H., DREILLING D. A., KARK A. E.
"Splenic abscess".
J. Mt. Sinai Hosp. : 33, 404-413, 1966.

53 - FROTTIER J.
"Salmonelloses".
Rev. Méd. : 10, 1719-1730, 1969.

54 - GALASKA A., KRAUS-FILARSKA M., ZAREBA E.
"Przypadik durowego ropnego zapalenia oplucnej w przebiegu guza srodpiersia".
Pol. Tyg. Lek. : 27, 633-634, 1972.

55 - GILL F. A., HOOK E. W.
"Salmonella strains with transferable antimicrobial resistance".
J. A. M. A. : 198, 1267, 1966.

56 - GIRAUD G., CAZAL G. G., LATOUR H., PUECH D., LEVY A.
"Indications de la splénectomie dans les maladies d'Osler".
Arch. Mal. Coeur : 47, 410-417, 1954.

57 - GOLDENBERG I. S.
"Sickle-cell anemia Salmonella enteritidis osteomyelitis and remote post-operative wound abscess".
Surgery : 38, 758-763, 1955.

58 - GRUNEBERG J., STAGE P., CHARLAS J., MEYER B., PAUPE J., VIALATTE J.
"Nouvelle observation de maladie granulomateuse. Syndrome de Bridge et Good".
Ann. Pédiat. : 17, 560-568, 1970.

59 - GUARD O., DELPY P., SIROL J.
"Les infections à salmonelles au Tchad. A propos de 152 cas observés à l'hôpital de Fort-Lamy en 1970".
Méd. trop. : 33, 57-66, 1973.

60 - GUERINEAU P., BORIES S., GRELIER L., PLASSART H.
"Les méningites à Salmonella du nourrisson".
Arch. franç. Pédiat. : 21, 753-761, 1964.

61 - GUIHARD J., MOREL C., FREIMUTH F.
"Les salmonelloses chez l'enfant".
Ouest méd. : 25, 731-735, 1972.

62 - HARDAWAY R. M.
"Syndromes of disseminated intravascular coagulation".
Charles C. Thomas édit., Springfield, Illinois, U.S.A., 1966.

63 - HODGES F. J., HOLT J. F.
"Editorial comment in their "year book of radiology".
Hodges F. J. édit., Chicago, 1951.

64 - HORMAECHE E., SURRACO N. L., PEFLUFFO C. A., ALEPPO P. L.
"Causes of infantile summer diarrhea".
Amer. J. Dis. Child. : 66, 539-551, 1943.

65 - KAPOOR A., MATHUR A., CHATURVEDI U. C.
"Acute encephalopathy due to Salmonella infection".
J. indian. med. Assoc. : 60, 307-308, 1973.

66 - KARUNAKARAN V.
"Transduction of Salmonella Typhi murium genetic material by Coliphage PI in S. Typhi murium HFrx escherichia coli hybrids".
Canad. J. Microbiol. : 18, 373-374, 1972.

67 - KEMPF F., POTER N., BERTHIER G., BUCHER (Mme).
"Spondilodiscite à Salmonella (A propos d'une observation personnelle)".
J. Radiol. Electrol. : 52, 271-273, 1971.

68 - KHAN A. Q.
"Salmonella infections in cattle in the Sudan".
Bull. épizoot. Dis. Afr. : 18, 13-18, 1970.

69 - KOGA T., MATSUFUJI M., KUBO Y.
"Autopsy case of septicemia due to Salmonella Typhi murium associated with thymoma and abscess formation".
J. jap. Assoc. infect. Dis. : 45, 218-221, 1971.

70 - LABEGORRE J., GOASGEN J., BONNET M.
"Le traitement des manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose par un vaso-dilatateur artériolaire".
Marseille méd. : 108, 845-849, 1971.

71 - LABEGORRE J., GOASGEN J., DAOUDAL P., CHOPARD Ph., MINKO L.
"Intérêt de l'Hydergine dans le traitement et la prévention des manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose".
Rapport aux Journées Médicales d'Abidjan : 21-26 novembre 1972.

72 - LABEGORRE J., THEVENEAU J. J., MARTEL G., CHOPARD P.
"Manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose et Hydergine"
Rapport aux Journées Médicales de Dakar. Table ronde sur la drépanocytose du 12 avril 1972.

73 - LABEGORRE J., THEVENEAU J. J., CLUZET C., DESPRUNIEE J., CHOPARD Ph., TOURE M. R.
"Aspects particuliers des septicémies salmonelliennes au Gabon - Rôle prédominant des S. Typhimurium".
Méd. trop. : 33, 463-469, 1973.

74 - LAFAIX C., CAMERLINCK P., REY M.
"Endémie dakaroise et épidémie hospitalière à souches polyrésistantes de Salmonella Stanleyville. Mise en évidence expérimentale d'une résistance extra-chromosomique à Escherichia-Coli K 12".
Bull. Soc. med. Afr. noire Lang. franç. : 13, 225-233, 1968.

75 - LAMBOTTE-LEGRAND J. C.
"L'anémie à cellules falciformes chez l'enfant indigène du bas Congo".
Mém. Inst. roy. Col. Belge : 19, XIX, 1951.

76 - LANGABAR O. M., SVANES K.
"Myocardial abscess due to Salmonella Typhi murium".
Brit. Heart. J. : 35, 871-873, 1973.

77 - LAFARGUES G., CATHELINEAU (Mme), STEINBERG (Mme) POLONOVSKI Cl., LAPLANE R.
"Les salmonelloses digestives du nourrisson".
Rev. Prat. : 19, 3871-3876, 1969.

78 - LAVERGNE (de) E., SCHMITT J., BURDIN J. C.
"Salmonelloses".
E. M. C. Mal. Inf. : 8018, A 10, 1964.

79 - LEHMAN J. S., FARID Z., BASSILY S.
"Salmonellosis and schistosomiasis of urinary tract".
New Engl. J. Med. : 283, 1291, 1970.

80 - LE MINOR L.
"Le diagnostic de laboratoire des entérobactéries".
Edit. de la Tourelle, Saint-Mandé.

81 - LE NOC P.
"Dépistage des porteurs de Salmonella en collectivité rurale (village d'Atiékawa).
Méd. Afr. noire : 17, 849-850, 1970.

82 - LEVIN H.S., HOSTIER D. M.
"Salmonella pericarditis : report of a case and review of the litterature".
Ann. Int. Med. : 55, 817, 1961.

83 - MALESIEUX G.
"Epidémie hospitalière à Salmonella Stanleyville".
Méd. trop. : 30, 162-166, 1970.

84 - MARE I. J.
"Incidence of R factors among gram négative bacteria in drug-free human strains of Escherichia coli to resident E. coli in the alimentary tract of man".
Lancet : i, 1174, 1968.

85 - MARIE J., SERINGUE Sh., LE MINOS L., ELIACHAR E.
"L'infection du nourrisson à Salmonella Typhi murium".
Sem. Hôp. Paris : 27, 615-621, 1951.

86 - McINNES H.M.
"Salmonella Saintpaul infection of sheep with lizards as possible reservoirs".
New Zeald. vet.J. : 19, 163-164, 1971.

87 - McKAY D. G.
"Blood coagulation and the generalized Schwartzmann Reaction in : Diffuse intravascular clotting".
Schttauer-Verlag, édit., Stuttgart : 107-121, 1966.

88 - MEYRUEY M. H., GOUDINEAU J. A., GERMAIN M.
"Fièvres typhoïdes résistantes au chloramphénicol à Saïgon".
Presse méd. : 2, 1455, 1973.

89 - MEZLER M., ALTMANN G., RAKOWSZYK M., YOSIPOVITCH H., BARSILAY B.
"Salmonella infections of the kidney".
J. urol. : 94, 23-27, 1965.

90 - MODDE H., und RIEPL G.
"Untersuchungen über die Resistenz von Enteritidissalmonellen Chloramphenicol und Tetrazykline, unter Berücksichtigung der therapeutischen Konsequenzen".
Praxis : 56, 1207-1210, 1967.

91 - MOOREHOUSE E. C.
"Transferable drug resistance in Enterobacteria isolated from urban infants".
Brit. med. J. : 2, 405, 1969.

92 - NEIMANN N., de VEZEAU de LAVERGNE E., BURDIN J. C., KIFFER R.
"Les salmonelloses du nourrisson et de l'enfant".
Rev. Pédiat. : 3, 13, 1967.

93 - NEU H. C., WINSHELL E. B., WINTER J., CHERUBIN C. E.
"Antibiotic resistance of Salmonella in northeastern United States 1968-1969".
N. Y. St. J. Med. : 71, 1196-1200,1971.

94 - NEVES J., RASO P., MARINHO R. P.
"Prolonged septicaemic Salmonellosis intercurrent with Schistosomiasis Mansoni (intestinal polyposis, hepatic and cardiopulmonary forms) Chagas'disease cerebral cysticercosis, taeniasis, shigellosis, ancyclostomiasis, ascariasis, and chronic malnutrition".
J. trop. med. Hyg. : 74, 9-18, 1971.

95 - NOSNY P., PERQUIS P., FILLIAUDEAU G., MARIE-NELLY A.
"Ostéomyélites à Salmonelles chez l'enfant noir africain".
Chirurgie : 96, 487-493, 1970.

96 - OKUBADEJO O. A.
"Transmissible drug resistance in épidemic strains os Salmonella Durham".
West afr. med. J. : 16, 2-70, 1967.

97 - OKUBADEJO O. A., MONTEFIORE D. G., HAMILTON G.
"Multiple drug resistance in Salmonella group G serotype associated with a high incidence of human infections".
J. trop. med. Hyg. : 74, 167-171, 1971.

98 - OTTENS H., DICKERSON G.
"Bacterial invasion of schistosomes".
Nature : 223, 506-507, 1969.

99 - PAILLERET (de) F., ORIO J., ASSI ADOU J., ESSOH NOMEL P., KOUAME K.
"Les salmonelloses de l'enfant africain".
Méd. Afr. noire : 17, 743-745, 1970.

.00 - PAYET M., SANKALE M., PENE P., DIOP B.
"La fièvre typhoïde chez le noir africain à Dakar. A propos de 360 observations recueillies en milieu hospitalier de 1953 à 1963".
4me Journée Méd. de Dakar.
Méd. Afr. noire : N° spécial, 51-61, 1965.

.01 - RABINOWITZ S. G., MAC LEOD M. D.
"Salmonella meningitis. A report of three cases and review of the literature".
Amer. J. Dis. Child : 123, 259-262, 1972.

.02 - RABY C.
"Coagulations intravasculaires disséminées et localisées".
Masson et Cie, édit., Paris, 1970.

.03 - RANSOHOFF J. L., O'ROURKE W.
"Typhoïd abscess of the spleen in hemolitic jaundice".
J. amer. med. Assoc. : 114, 2543-2544, 1940.

.04 - REICHLE F. A., TYSON R. R., SOLOFF L. A., LAUTSCH C. V., ROSEMOND G. P.
"Salmonellosis and anevrysm of the distal abdominal aorta : case report with a reviw".
Ann. Surg. : 171, 219-228, 1970.

.05 - ROCHA H., CASTICHO E. A., BARRETO A. C.
"Caracteristicas da infecçào por S. Typhimurium en camunchongos infectados com S. Mansoni".
Gaz. Med. Bahia : 68, 6-18, 1968.

106 - ROCHA H., KIRK J. W., HEAREY C. D.
"Prolonged Salmonella bacteriema in patients with Schistosoma mansoni infection".
Arch. intern. Med. : 128, 254-257, 1971.

107 - ROUSSILHON J. P., BOUYER Cl.
"Le traitement des crises douloureuses osseuses de la drépanocytose".
Afrique méd. : 7, 1-2, 1968.

108 - SAIGOT Th., LETONTURIER Ph.
"Ne poussez pas à la consommation (fièvre typhoïde avec coagulation intra-vasculaire disséminée).
Gaz. Hôp. Paris : 144, 157-161, 1972.

109 - SAPHRA I., WINTER J.
"Clinical manifestations of Salmonellosis in man. An evaluation of 7779 humain infection identified at the New York Salmonella center".
New Engl. J. Med. : 256, 1128-1134, 1957.

110 - SARRAT H.
"Animal reservoirs of Salmonellae in Senegal (a propos of a survey carried out in a rural area)".
Bull. Soc. med. Afr. noire Lang. Franç. : 14, 697-703, 1969.

111 - SHARR M. M.
"Splenic abscess due to Salmonella agona".
Bull. med. J. : 1, 546, 1972.

112 - SEYLAN H.
"Les abcès de la rate".
Entretien de Bichat. Chirurgie : 161-166, 1959.

113 - SICKENGA F. N.
"Transmission of salmonella and pathogenesis of salmonellosis in man : the world problem of salmonellosis".
E. Van Oye, édit., Brussels : 205-232, 1964.

114 - SMITH D. H.
"Salmonella with transferable drug resistance".
New Engl. J. Med. :275, 625, 1966.

115 - SOULIER J. P.
"Les états de difibrination".
Nouv. Rev. franç. Hémat. : 8, 73-75, 1968.

116 - SOWER N. D., WEHLAND Th. J.
"Suppurative arteritis due to salmonellae".
Surgery : 52, 851-859, 1962.

117 - STILLE W., SCHOOP H. D.
"Salmonellenmeningitis bein Erwaschsenen".
Stsch. med. Wschr. : 91, 891-894, 1966.

118 - STREIFF F., LARCAN A., PETERS A.
"Le syndrome de coagulation intravasculaire de consommation. Syndrome de défibrination".
Presse méd. : 75, 1885-1888, 1967.

119 - TEOH-CHAN L. H.
"Salmonella Blegdam meningitis : a study of two cases with necropsyfinding".
J. Path. Bact. : 88, 587-589, 1964.

120 - VAN OYE E., VASSILIADIS P.
"Ostéomyélite à salmonelle et hémoglobinopathies. The world problem of Salmonellosis".
E. Van Oye, édit., Brussels : 233-242, 1964.

121 - VERTIANEN J., HURRI L.
"Arthritis due to Salmonella typhi murium. Report of twelve cases of migratory arthritis in association with Salmonella Typhi murium ingestion".
Acta Med. Scand? : 175, 771-776, 1964.

122 - VIALLIER J., LENGLET J. P., TOLOT F.
"Fréquence et difficulté de diagnostic des salmonelloses humaines. A propos de sept observations".
J. Méd. Lyon : 521-535, 1968.

123 - VIALLIER J., SEDAILLAN A., CHASSIGNOL S.
"Aspect des Salmonelloses humaines".
Bull. Soc. Sci. vet., Lyon : 68, 477-491, 1966.

124 - WATSON K. C.
"Intravascular Salmonella typhi : as a manifestation of the carrier state".
Lancet : ii, 332-334, 1967.

125 - WEISSENBACH R., COSTE F.
"Deux Observations de spondylite typhique".
Rev. Rhum. : 37, 496-499, 1970

126 - WESTERLUND N. C., BIERMAN A. H.
"Salmonellosis report of an unusual case".
Amer. J. clin. Path. : 53, 92-94, 1970.

127 - WOLFE M. S., AMSTRON D., LOURIA D. B., BLEVINS A.
"Salmonelloses in patients with neoplasic disease. A review of 100 episodes at memorial Cancer over a 13 year period".
Arch Intern. Med. : 128, 546-554, 1971.

128 - ZECHOVSKY N., PHELLION C., BERGOGNE-BEREZIN E.
"Les suppurations osseuses et ostéoarticulaires à Salmonella. A propos de 5 observations".
Presse méd. : 1, 2227-2230, 1972.

SOMMAIRE

		PAGES
INTRODUCTION		1.
MOYENS D'ETUDE		3.
CHAPITRE 1 -	LES DONNEES BACTERIOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES	5.
I -	DONNEES BACTERIOLOGIQUES	6.
II -	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	12.
CHAPITRE 2 -	TABLEAUX CLINIQUES	22.
I -	TABLEAU INITIAL	23.
II -	PREMIERE FORME CLINIQUE : SEPTICEMIE A SALMONELLES CLASSIQUE	25.
III -	DEUXIEME FORME CLINIQUE : LA FORME HEMORRAGIQUE	41.
IV -	TROISIEME FORME CLINIQUE : LE TABLEAU DE SPLENOMEGALIE AVEC HYPERSPLENISME	51.
CHAPITRE 3 -	ASPECTS THERAPEUTIQUES	64.
I -	LES MOYENS THERAPEUTIQUES	65.
II -	LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES	74.
CONCLUSIONS		96.
SERMENT D'HIPPOCRATE		98.
BIBLIOGRAPHIE		99.